JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 581

MIT 37 FIGUREN IM TEXT

1953

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

581. Band

Synthese von S-Lactyl- und S-β-Oxybutyryl-glutathion

Von *Theodor Wieland* und *Herbert Köppe**)

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Mainz)

(Mit 2 Figuren im Text)

(Eingegangen am 19. März 1953)

S-Acetyl-glutathion läßt sich durch Reaktion von Glutathion mit energiereichem S-Acetylthiophenol bei schwach saurem p_H in wäßrigem Methanol in kristallisierter Form gewinnen[1]). Nach diesen guten Erfahrungen haben wir die Synthese des S-Lactyl- und des S-β-Oxybutyryl-glutathions in Angriff genommen, da diesen Substanzen ein starkes biochemisches Interesse zukommt.

$$C_6H_5—S—CO—R + HS—Glu^{**}) \rightarrow C_6H_5SH + Glu—S—CO—R$$

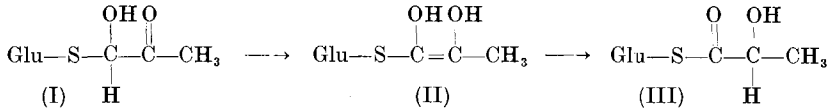
S-Acylglutathion

$R = CH_3$: Acetyl-
$R = CHOH \cdot CH_3$: Lactyl-
$R = CH_2 \cdot CHOH \cdot CH_3$: β-Oxybutyryl-

S-Lactyl-glutathion ist nach den neueren Untersuchungen E. Rackers[2]) als Zwischenprodukt der enzymatischen Bildung von Milchsäure aus Methylglyoxal anzunehmen. Dabei reagiert das Co-Ferment der Glyoxalase, Glutathion, in Gegenwart eines spezifischen Proteins mit dem Aldehyd (wohl über ein Halbmercaptal) zu einer Zwischenverbindung, die als in Alkohol schwer lösliches Bariumsalz isoliert und der auf Grund ihrer Beständigkeit gegen Säure, aber leichten Spaltbarkeit durch Alkali, die Zusammensetzung des S-Lactylglutathions zugeschrieben wurde.

*) Teil der Dissertation von H. Köppe, Mainz 1953.
**) Glu = SH-freier Rest des Glutathions.

Diese intramolekulare Wasserstoffverschiebung erinnert an das wohlbekannte Verhalten des Glyoxals und besonders des Phenylglyoxals gegen Alkalien[3]), wobei die entsprechenden α-Oxysäuren gebildet werden. Für die enzymatisch erfolgende Reaktion darf man wohl als ersten Schritt die Vereinigung der Aldehydgruppe mit der SH-Guppe des Glutathions zu einem Halbmercaptal (I) annehmen, das durch 2-fache Wanderung der labilisierten Wasserstoffatome zum S-Acylprodukt (III) umgeformt wird.



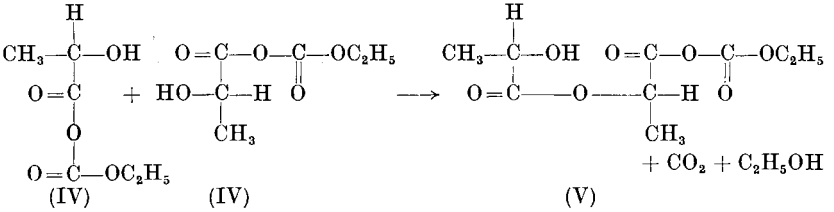
Die Glyoxalasereaktion kommt nach Racker dadurch zum Ende, daß durch ein zweites Enzym (Glyoxalase II) hydrolytische Abspaltung der Säure unter Regenerierung des Co-Enzyms erfolgt.

Das enzymatisch gebildete Zwischenprodukt (III) weist zwischen 230 und 240 mμ eine starke Absorption auf, die ganz allgemein der S-Acyl-mercaptan-gruppierung zukommt[4]). Auch das von uns vor einiger Zeit erhaltene S-Acetylglutathion zeigt dieses Verhalten (s. Fig. 1).

Unter Anlehnung an dessen Synthese wurde zunächst versucht, S-Lactylthiophenol als einheitliche Substanz zu gewinnen. Zu diesem Zweck stellten wir aus wasserfreier Milchsäure in Tetrahydrofuran durch Zusatz der berechneten Menge Triäthylamin und Chlorameisensäureester[5]) bei —15° das gemischte Anhydrid der Milchsäure mit Äthylkohlensäure dar und ließen dieses auf Thiophenol einwirken. Um einen Überblick über die Einheitlichkeit des entstandenen Produktes zu gewinnen, dessen Lipoidlöslichkeit keine einfache papierchromatographische Analyse erlaubte, wurde eine Probe davon mit Hydroxylaminhydrochlorid in pyridinhaltig-wäßriger Lösung zur Reaktion gebracht. Die anschließende Papierchromatographie mit einem Gemisch aus sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser zeigte mit Eisen-III-chlorid die Flecken von drei Hydroxamsäuren. Diejenige mit dem kleinsten R_f-Wert (0,43) bestand, wie durch Vergleich mit einer aus dem Milchsäureester bereiteten Probe hervorging, aus Lactylhydroxamsäure. In etwa gleicher Intensität war ein Fleck vom R_f 0,63, mit geringerer einer

[1]) Th. Wieland u. E. Bokelmann, Angew. Chem. **64**, 59 (1952).
[2]) J. biol. Chemistry **190**, 685 (1951).
[3]) H. Müller u. H. v. Pechmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 2557 (1889); v. Pechmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 2904 (1887).
[4]) F. Lynen, Vortrag am 29. Sept. 1951 auf der G. D. Ch.-Hauptversammlung, Köln.
[5]) Th. Wieland u. H. Bernhard, Liebigs Ann. Chem. **572**, 190 (1951).

vom R_f 0,77 sichtbar. Weil die schneller wandernden Hydroxamsäuren nach 3-tägiger Aufbewahrung der hydroxylamin-haltigen Analysenproben vollständig verschwunden waren, der Lactyl-hydroxamsäure-Fleck dagegen deutlich verstärkt war, dürfte es sich bei den Begleitflecken um Dilactyl- und Trilactyl-hydroxamsäure handeln. Da die verwendete Milchsäure mit Hydroxylamin keine Esterverunreinigung (Lactylmilchsäure) erkennen ließ, muß die gegenseitige Verknüpfung der Milchsäuremolekeln während der Bereitung des gemischten Anhydrids stattgefunden haben. Eine plausible Erklärung dafür scheint uns in einer Reaktionsfolge zu liegen, bei welcher das primär gebildete Anhydrid (IV) aus Milchsäure und Äthylkohlensäure mit der Hydroxylgruppe einer zweiten gemischten Anhydridmolekel unter Veresterung reagiert, ein Vorgang, der sich an dem neuen Anhydrid (V) nochmals auf gleiche Weise vollziehen kann.



Bei Verwendung von Benzoylchlorid zur Darstellung des gemischten Anhydrids[6]) und anschließendem Umsatz mit Hydroxylamin tritt zudem noch mit geringer Intensität der Flecken der Benzhydroxamsäure im Chromatogramm auf. Die Aufspaltung des Lactylbenzoylanhydrids erfolgt also, ähnlich wie die aller untersuchten gemischtem Anhydride der aromatischen Säure, hauptsächlich unter Reaktion der aliphatischen Hälfte[7]).

Es erschien aus diesen Gründen nicht ratsam, S-Lactylthiophenol mit der als Mischung aus mehreren Anhydriden erkannten Reaktionslösung darzustellen. Deshalb versuchten wir auf einem anderen Wege in den Besitz einheitlichen Lactylthiophenols zu gelangen. Da vor einiger Zeit in unserem Institut eine einfache Methode zur Darstellung von S-Aminoacylthiophenol-hydrochloriden aufgefunden worden war[8]), haben wir das damals nicht beschriebene S-Alanylthiophenol-hydrochlorid auf analoge Weise bereitet. Diese Verbindung wurde nun unter verschiedenen Bedingungen mit salpetriger Säure zur Reaktion gebracht. Die wäßrige HCl-haltige Lösung des Salzes reagiert unter Eiskühlung beim Zusatz der berechneten Menge einer konzentriert-wäßrigen Natriumnitritlösung unter

[6]) Th. Wieland u. R. Sehring, Liebigs Ann. Chem. **569**, 122 (1950).
[7]) Th. Wieland u. D. Stimming, Liebigs Ann. Chem. **579**, 97 (1952).
[8]) Th. Wieland u. W. Schäfer, Liebigs Ann. Chem. **576**, 103 (1952).

Stickstoffentwicklung und Abscheidung eines gelben Öls. Dieses erwies sich jedoch, wieder unter Zuhilfenahme der papierchromatographischen Analyse seiner Umsetzungsprodukte mit Hydroxylamin als nicht einheitlich. Neben dem mit großer Intensität auftretenden Flecken der Lactylhydroxamsäuren zeigten sich auch diesmal sehr deutlich zwei weiter gewanderte Hydroxamsäureflecken, die ihrer Natur nach jedoch wohl nicht mit den oben beschriebenen identisch sind, da gewisse Abweichungen in den R_f-Werten bestehen. Es ergab sich also die Aufgabe, das bei der Diazotierung erhaltene Gemisch von Acylthiophenolen präparativ zu trennen. Die Destillation erwies sich zu diesem Zweck wegen der Zerseztlichkeit der Stoffe als ungeeignet. Hingegen bestanden in den Verteilungskoeffizienten zwischen wäßrigem Methanol und Petroläther Unterschiede, welche uns dazu führten, mehrere Gramme in der Gegenstromverteilungsapparatur nach Craig[9]) systematisch zu verteilen. In einer aus 15 Einheiten von 200 ccm bestehenden Glasapparatur wurde durch 150-malige Extraktion der schweren Phase mit Petroläther eine erfolgreiche Fraktionierung erzielt, von deren Erfolg man sich durch die Papierchromatographie der entsprechenden Hydroxamsäuren überzeugte. In den ersten Petrolätherextrakten waren etwas Diphenyldisulfid und jene Komponente enthalten, welche die am schnellsten wandernde Hydroxamsäure ergab. Nach 60 bis 70 Ausschüttelungen war diese Komponente extrahiert, und es begann nun die zweite Thiophenylverbindung in den Petrolätherausschüttelungen zu erscheinen, was sich über weitere 70 bis 80 Extrakte erstreckte. Der zweiten, mit mittlerer Geschwindigkeit wandernden Hydroxamsäue lag, wie zu erwarten, diese Substanz zugrunde. Sie wurde nach dem Abdampfen des Lösungsmittels aus den vereinigten Fraktionen in kristallisierter Form erhalten und erwies sich als stickstoffhaltig. Jetzt war das gewünschte Lactylthiophenol in den wasserhaltigen Phasen der dritten bis zehnten Einheit ohne Hydroxamsäure bildende Begleitstoffe enthalten; es ließ sich nach dem Verdampfen des Methanols durch Ausäthern der Emulsion im öligen Zustand gewinnen, dessen Kristallisation nicht gelang. Da auch andere Reinigungsmethoden nicht zum Erfolg führten, wurde das nach seinem Schwefelgehalt als etwa 85-proc. rein anzusprechende Rohprodukt zum weiteren Umsatz mit Glutathion verwendet.

S-Lactyl-glutathion

Die Darstellung des S-Lactyl-glutathions erfolgte im Prinzip nach der für die S-Acetylverbindung angegebenen Methode[1]). Nach mehrtägigem Stehen der wäßrig-methanolischen Glutathionlösung, der ein Überschuß der energiereichen Lactylverbindung zugefügt war,

[9]) L. C. Craig u. O. Post, Analyt. Chem. **21**, 500 (1949); Fortschr. chem. Forsch. **1**, 291 (1950).

konnte S-Lactyl-glutathion zusammen mit nichtumgesetztem Glutathion durch Acetonfällung abgeschieden werden. Die farblose Verbindung erwies sich bei der Milchsäurebestimmung[10]) (Oxydation mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung und manometrische Bestimmung des dabei entstehenden CO_2) zu 60% als Lactylverbindung. Der Rest bestand aus Glutathion, was auch durch Papierchromatographie gezeigt werden konnte. S-Lactylglutathion reagiert mit gepufferter Hydroxylamin-hydrochlorid-Lösung bei Zimmertemperatur zu Lactylhydroxamsäure und Glutathion (Papierchromatogramm). Mit Nitroprussidnatrium zeigt es die verzögerte Farbreaktion in ammoniakalischer Lösung[11]). Wir haben auch das UV-Absorptionsspektrum unseres Präparates im Vergleich mit dem von Racker isolierten Zwischenprodukt der Methylglyoxalase-Reaktion gemessen und weitgehende Übereinstimmung gefunden (Fig. 1). Das Max. lag nahezu bei derselben Wellenlänge wie bei dem zum Vergleich mitgemessenen S-Acetyl-glutathion, bei 232 mμ. Nach dem Zusatz von Ammoniak nimmt die Extinktion bei dieser Wellenlänge rasch ab (Halbwertszeit 20 Min. in 10n-wäßriger NH_4OH bei 16°).

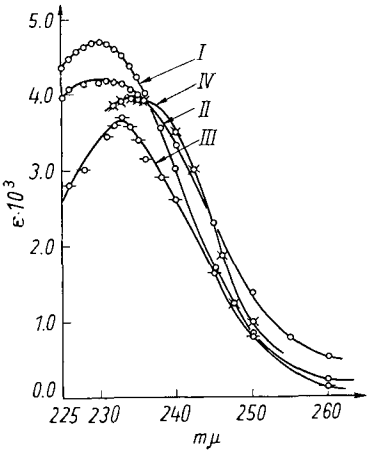
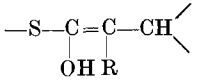


Fig. 1. Absorptionsspektren einiger S-Acylglutathione in wäßriger Lösung
I S-Acetyl-, II S-Lactyl-,
III S-β-Oxybutyryl-glutathion,
IV Zwischenprodukt von Racker[2])

Sowohl beim S-Lactyl- wie auch bei dem weiter unten beschriebenen S-β-Oxybutyrylglutathion beobachtet man bei Anwendung kleiner Ammoniak-Konzentrationen zunächst einen deutlichen Anstieg der Extinktion beim Maximum, der erst nach einigen Minuten in den durch die Spaltung bedingten Abfall übergeht. In n/10-Natronlauge, wo die Acylabspaltung mit kaum beobachtbarer Geschwindigkeit verläuft, ist bei unseren S-Acyl-Verbindungen eine etwa um 20% höhere Extinktion wahrzunehmen. Es erscheint uns nicht ausgeschlossen, daß dies auf eine Enolisierung der Acylreste



hindeutet, die der Acylablösung im Alkalischen vorangeht.

Das von uns synthetisierte Lactylglutathion wurde im Laboratorium von F. Lynen auf seine enzymatische Spaltbarkeit durch Pferdeleber untersucht. Eine Ammonsulfatfraktion, die bei 50 bis 60% Sättigung erhalten war und u. a. die Glyoxalase II enthält, spaltet unser Substrat rasch, wie aus Fig. 2 ersichtlich ist.

[10]) Modifiziert nach Avery und Hastings, J. biol. Chemistry **94**, 273 (1931).

[11]) F. Lynen u. E. Reichert, Angew. Chem. **63**, 47 (1951); Dieselben u. L. Rueff, Liebigs Ann. Chem. **574**, 1 (1951).

S-β-*Oxybutyrylglutathion*

Diese im Hinblick auf den intermediären Fettsäurestoffwechsel als Modellsubstanz für das entsprechende Derivat des Co-Enzyms A[12]) interessierende Verbindung haben wir in analoger Weise aus dem β-Oxybutyrylthiophenol und Glutathion gewonnen. Die Thiophenylverbindung hat Dipl.-Chemiker H. Bernhard nach der Anhydridmethode[5,13]) in 80—90-proc. Reinheit dargestellt, welche in diesem Fall weit bessere Ergebnisse als bei Verwendung von Milchsäure liefert. Die Verbindung setzt sich bei Anwendung eines größeren Überschusses mit Glutathion weitgehend zum S-Acylderivat dieses Peptides um. Da jedoch hierzu eine längere Reaktionsdauer nötig ist, haben wir versucht, durch Alkalischstellen der Reaktionsmischung in kürzerer Zeit zum Ziel zu kommen, obwohl dabei die Gefahr einer Übertragung des Acylrestes auf die Aminogruppe des Peptides zu gewärtigen war. Es hat sich aber gezeigt, daß die Acylübertragung auf die SH-Gruppe des Glutathions mit weitaus größerer Geschwindigkeit vor sich geht und man bei 0° in bicarbonathaltiger Lösung innerhalb weniger Minuten das gewünschte Produkt erhält. Die im Versuchsteil beschriebene Aufarbeitung lieferte ein Endprodukt hoher Reinheit in 50-proc. Ausbeute. Dieses erwies sich im Papierchromatogramm als glutathionfrei und ohne nennenswerte Verunreinigungen. Mit Hydroxylamin erhält man die β-Oxybutyryl-hydroxamsäure (Papierchromatographie), die verzögerte Nitroprussidnatriumreaktion ist stark positiv. Das Absorptionsspektrum (s. Fig. 1) zeigt ein kräftiges Maximum bei einer etwas längeren Wellenlänge als die beiden anderen untersuchten Glutathion-Derivate ($\lambda_{max} = 233$ mμ). Die Spaltung durch wäßriges Ammoniak setzt nach einigen Minuten, während derer die

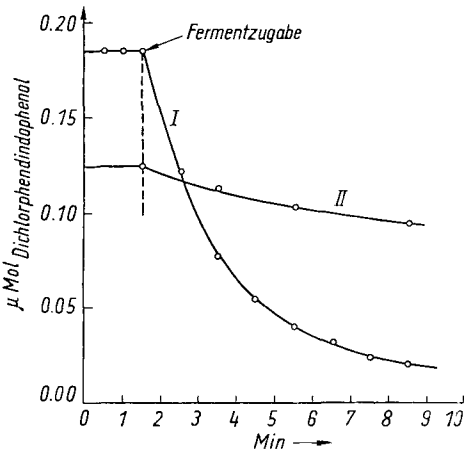


Fig. 2. Spaltung von synthetischem S-Lactylglutathion durch eine Proteinfraktion aus Pferdeleber

Ansatz: 0,4 μ MSubstrat + 0,185 μ M-Farbstoffe + 2,8 mg Protein in 2 ccm Puffer p_H 8,0. Temp. 18° (Kurve I)
Kurve II: Derselbe Ansatz ohne Substrat

[12]) F. Lynen, L. Wessely, O. Wieland u. L. Rueff, Angew. Chem. **64**, 687 (1952).
[13]) Th. Wieland u. E. Bokelmann, Naturwissenschaften **38**, 384 (1951).

Extinktion ansteigt, mit etwa derselben Geschwindigkeit ein. Der Übergang vom sauren zum schwach alkalischen Medium hat sich auch bei einer zweiten Darstellung von S-Lactylglutathion sehr bewährt.

Während S-β-Oxybutyryl-N-acetylcysteamin als Modellkörper für das entsprechende Derivat des Co-Enzyms A von β-Keto-Hydrase in Gegenwart von Codehydrase I dehydriert wird, zeigt S-β-Oxy-butyryl-glutathion keinerlei Eignung als Substrat dieses am intermediären Fettsäurestoffwechsels beteiligten Fermentes[14]). Sein Verhalten gegenüber Glyoxalase II wurde nicht untersucht.

Beschreibung der Versuche

Lactyl-thiophenol

a) Anhydrid-Methode. $^1/_{20}$ Mol wasserfreier Milchsäure wurde in 25 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran bei —20° mit der äquivalenten Menge Triäthylamin und dann tropfenweise mit einer Lösung der berechneten Menge Chlorkohlensäureäthylester in 5 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Nach wenigen Min. begann die Abscheidung von Triäthylammoniumchlorid. Nach 10 Min. wurde eine kleine Probe der Lösung des gemischten Anhydrids zu einer Auflösung von wenig Hydroxylaminhydrochlorid in wenig 50-proc. Pyridin gegeben (Hydroxamsäure a). Die Hauptmenge versetzten wir mit der äquivalenten Menge Thiophenol und ließen den Ansatz 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde das Lösungsmittel i. V. verdampft und der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen. Das ausgeschiedene Öl wurde in Äther gelöst, diese Lösung mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und verdampft. Das Thiophenylester-Gemisch hinterblieb als dickflüssiges Öl, eine Probe davon wurde wie oben mit Hydroxylaminhydrochlorid umgesetzt (Hydroxamsäure b). Beide Hydroxamsäureproben (a) und (b) ergaben im Papierchromatogramm die im Text beschriebenen 3 $FeCl_3$-positiven Flecken (R_f: 0,43; 0,63; 0,77 in sec. Butanol/Ameisensäure/Wasser im Verhältnis 75:13:12*). Nach längerer Inkubation mit Hydroxylamin war in beiden Papierchromatogrammen nur noch der Flecken von Lactylhydroxamsäure vorhanden.

b) Durch Diazotierung von Alanylthiophenol-hydrochlorid. Alanylthiophenol-hydrochlorid. 8 g Alanin wurden in 160 ccm Acetylchlorid aufgeschlämmt, auf 0° abgekühlt, 22,5 g Phosphorpentachlorid eingetragen und nach Erwärmung auf Zimmertemperatur 1—2 Stunden gerührt. Das ausgefallene Alanylchlorid-hydrochlorid (10,2 g) wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen, sofort in der doppelten Menge Thiophenol aufgeschlämmt und 2—3 Stunden auf 50—70° erwärmt (starke HCl-Entwicklung). Nach Abkühlen wurde mit Äther ein dicker Sirup ausgefällt, der nach Abgießen der Mutterlauge mehrmals mit Äther durchgearbeitet wurde. Dann wurde in wenig Methanol gelöst und durch vorsichtigen Zusatz von abs. Äther das kristalline Alanylthiophenolhydrochlorid in einer Ausbeute von 12,5 g (80% d. Th.) erhalten. Schmp. 141—142°.

$C_9H_{12}ONSCl$ (217,62)	Ber.	C 49,72	H 5,52	N 6,44
	Gef.	» 49,97	» 5,43	» 6,58

Diazotierung. 2,2 g Alanylthiophenol-hydrochlorid ($^1/_{100}$ Mol) wurden in 5 ccm 5-proc. Salzsäure gelöst, die Lösung auf —10° abgekühlt und unter Rühren eine konz. wäßrige Lösung von 1 g Natriumnitrit zugetropft. Nach langsamem Eintragen von 10 ccm 3n-HCl schied sich unter Stickstoffentwicklung ein

[14]) Privatmitteilung von Dr. O. Wieland, München.

*) Dieses Lösungsmittelgemisch wurde bei sämtlichen in dieser Arbeit ausgeführten papierchromatographischen Analysen verwendet.

hellgelbes Öl ab, das mit Äther extrahiert und mit Natriumsulfat getrocknet wurde. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieben 1,7 g hellgelbes, wenig wasserlösliches Öl. Die Reinheit dieses Thioesters wurde durch Umsetzung mit Hydroxylamin wie oben und anschließende Papierchromatographie geprüft. 3 Hydroxamsäureflecken mit den R_f-Werten 0,43, 0,57 und 0,77 traten auf, wobei ersterer dem der Lactylhydroxamsäure entsprach, was durch Vergleich mit Lactylhydroxamsäure gezeigt werden konnte. Die den Hydroxamsäuren zugrunde liegenden Thiophenylester konnten durch Destillation wegen Zersetzung nicht getrennt werden. Nach 2- bis 3-tägigem Stehen schieden sich in dem Öl farblose Kristallnadeln ab, die abgesaugt und aus Petroläther-Benzol umkristallisiert wurden. Schmp. 136°. Mit Hydroxylamin-hydrochlorid umgesetzt, wobei Thiophenol frei wurde, ergaben sie im Papierchromatogramm den Hydroxamsäurefleck mit dem R_f-Wert 0,57.

Gef. C 55,80 H 4,82 S 15,81 N 6,95

Gegenstromverteilung des bei der obigen Diazotierung erhaltenen Thiophenylester-Gemisches. Die beiden Phasen, die sich nach tüchtigem Schütteln von 15 l Petroläther, 12 l Methanol und 3 l Wasser bildeten, wurden zur Gegenstromextraktion von 15 g des bei der obigen Diazotierung gebildeten Thiophenylester-Gemisches in einer aus 15, jeweils 200 ccm fassenden Einheiten bestehenden Apparatur verwendet. Im ganzen wurde jede untere Phase 150-mal mit dem gleichen Vol. an leichterer extrahiert. Nach 100 Extraktionen setzten wir den neuen Petrolätherphasen allmählich Äther bis zu einem Endgehalt von 4%, den wäßrig-methanolischen Phasen in der gleichen Weise Wasser bis zu einem Endgehalt von zusätzlich 20% zu. Die am Ende der Apparatur austretenden leichten Phasen wurden verdampft und Proben des Rückstandes mit Hydroxylamin-hydrochlorid zur papierchromatographischen Verfolgung des Trenneffektes umgesetzt. Die ersten 4—8 Fraktionen hinterließen nach Eindampfen Diphenyldisulfid (2 g), während aus den folgenden 50—60 Fraktionen in zunächst steigender, später fallender Menge eine gelbe Verbindung (3 g), die die am schnellsten laufende Hydroxamsäure (R_f 0,77) lieferte, isoliert werden konnte. Ihr folgte in den weiteren 70—80 Extrakten das schon vorher isolierte kristalline Produkt, dessen Hydroxamsäure den R_f-Wert 0,57 ergab. Nach Verdampfen der vereinigten Lösungen hinterblieben die farblosen Nadeln (2,7 g) vom Schmp. 136°. Das im wäßrigen Methanol der Einheiten 3—10 verbleibende Lactylthiophenol wurde nach Abdampfen des Methanols i. V. bei Raumtemperatur aus der Emulsion mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieb ein gelbes Öl (3,15 g), das auch durch starke Abkühlung auf —20° nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Es zeigte, mit Hydroxylamin-hydrochlorid umgesetzt, im Papierchromatogramm nur den Lactylhydroxamsäure-Fleck. Das auf diese Art als Rückstand aus der wäßrigen Methanolphase gewonnene Lactylthiophenol konnte nicht weiter gereinigt werden und war nach seinem Schwefelgehalt als 85-proc. anzusehen. Demgemäß lieferte es auch keine genau stimmenden Analysenwerte.

$C_9H_{10}O_2S$ (182,16)	Ber.	C 59,4	H 5,48	S 17,56
	Gef.	» 57,02	» 5,59	» 14,9

S-Lactylglutathion

0,3 g Glutathion ($^1/_{1000}$ Mol) wurde in der eben nötigen Menge Wasser gelöst, eine methanolische Lösung von 1,8 g ($^1/_{100}$ Mol) 85-proc. Lactylthiophenol zugegeben und so lange Methanol zugetropft, bis eine homogene Lösung entstanden war. Nach 3-tägigem Stehen wurde von einem geringen Bodenkörper abzentrifugiert, die überstehende Lösung wurde i. V. vom Methanol befreit, ölig abgeschiedenes Thiophenol mit Äther ausgeschüttelt und die konz. wäßrige Lösung mit der 20-fachen Menge Aceton versetzt. Die klebrig abgeschiedene Masse ging

nach dem Abzentrifugieren und Digerieren mit Aceton in ein weißes Pulver über, das abzentrifugiert und im Exsiccator getrocknet wurde. Ausbeute 60%. Dieses Produkt enthält noch Glutathion (Papierchromatographie und direkte Nitroprussidnatriumreaktion) von dem es nur mühsam abzutrennen ist.

Zur Milchsäurebestimmung wurden 5 mg mit 0,5 ccm 1n-wäßrigem Ammoniak über Nacht bei Zimmertemperatur verseift und von dieser Lösung 0,1 ccm mit 0,3 ccm 1n-Kaliumpermanganatlösung und 1,6 ccm 2n-Schwefelsäure im Manometergefäß bei 25° oxydiert. Gefunden: 33,91 ccm CO_2 = 136 γ Milchsäure = 575 γ Lactylglutathion. Unser Produkt enthielt demnach 57,5% S-Lactylverbindung neben unumgesetztem Glutathion.

Mit Hydroxylamin-hydrochlorid entstand nur Lactylhydroxamsäure, Ninhydrinreaktion positiv, verzögerte Nitroprussidnatrium-Reaktion nach Oxydation des Glutathions durch Jod sehr deutlich. R_f 0,1.

S-β-Oxybutyrylglutathion

S-β-Oxybutyrylthiophenol (dargestellt von H. Bernhard).

Die Umsetzung des gemischten Anhydrids aus β-Oxybuttersäure und Äthylkohlensäure liefert mit Thiophenol nach gleichartiger Aufarbeitung wie oben ein öliges Produkt, das lt. Jodtitration vor und nach der Verseifung mit Ammoniak zu 90% der schwefelhaltigen Bestandteile aus dem gewünschten Thiophenylester bestand. Die daraus hergestellte Hydroxamsäure gab im Papierchromatogramm einen Fleck vom R_f-Wert authentischer β-Oxybutyrhydroxamsäure (0,5).

Die S-Acylierung des Glutathions erfolgte in derselben Weise wie für die Lactylverbindung beschrieben. Dabei wurde ein etwa 60% S-Acylverbindunghaltiges Präparat gewonnen, das im Papierchromatogramm ebenfalls Glutathion als Verunreinigung aufwies. Einen wesentlich besseren Umsatz zeitigte die Reaktion in alkalischer Lösung[15]: Zur Lösung von 1 g Glutathion in 50 ccm Wasser wurden in einem Strom reinsten Stickstoffs festes Natriumbicarbonat bis zum p_H 8,2 zugegeben. Dann versetzte man unter kräftigem Schütteln tropfenweise mit dem öligen β-Oxybutyrylthiophenol, bis eine kleine Probe des Ansatzes mit Nitroprussidnatrium-lösung nur noch die schwach hellrote Reaktion des Thiophenols gab (etwa 10 Min.). Jetzt wurde mit verd. Salzsäure p_H 3—4 eingestellt, Thiophenol durch mehrmaliges Ausäthern entfernt und die wäßrige Lösung im gefrorenen Zustand getrocknet. Das weiße lockere Pulver löst sich zum Teil in 10 ccm 10% Wasser enthaltenden Phenols unter Hinterlassung des Kochsalzes, das abzentrifugiert und mit ganz wenig Phenol auf der Zentrifuge ausgewaschen werden konnte. Die Phenollösung wurde nach Versetzen mit der 10-fachen Äthermenge zuerst mit 3, dann mit 2 ccm Wasser extrahiert. Aus der wäßrigen Lösung fiel mit Aceton S-β-Oxy-butyrylglutathion als weißes Pulver aus, das abzentrifugiert, nochmals mit Aceton gewaschen und getrocknet wurde. Ausbeute 0,65 g. Dieses Produkt enthielt noch 8% Kochsalz. Unter Berücksichtigung dieser Verunreinigung lieferte es folgende Analysenwerte:

$C_{14}H_{23}O_8SN_3$ (393,2)	Ber.	C 42,65	H 5,85	N 10,68
	Gef.	» 41,63	» 6,09	» 10,32

Mit Hydroxylamin wurde durch Papierchromatographie einwandfrei nachgewiesene β-Oxybutyrylhydroxamsäure gebildet. Ninhydrinreaktion positiv, verzögerte Nitroprussidnatriumreaktion positiv, R_f 0,13—0,16.

Halbwertszeit der Spaltung durch 4n-wäßrige Ammoniaklösung in 1×10^{-4} molarer Lösung etwa 35 Min. Die Entacylierung wurde durch Messung der zeitlichen Abnahme der Extinktion bei 233 mμ im Beckmann-Spektro-photometer gemessen. S-Acetyl- und S-Lactyl-Glutathion zeigten dabei größenordnungsmäßig ähnliche Werte.

[15]) Th. Wieland u. L. Rueff, Angew. Chem. **65**, 186 (1953).

Am synthetisch dargestellten S-Lactylglutathion hat Herr Dr. E. Racker, New Haven, inzwischen gefunden, daß es durch gereinigte Glyoxalase II mit derselben Geschwindigkeit gespalten wird, wie das von ihm erhaltene Zwischenprodukt. Wir möchten ihm auch an dieser Stelle für diese Mitteilung danken.

Herrn W. Lüttgens und Frl. G. Blatz danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen, Herrn Dr. O. Wieland für die Ausführung des β-Ketohydrase-Tests am S-β-Oxybutyrylglutathion. Dem Fonds der Chemie haben wir für die Bereitstellung von Mitteln zur Beschaffung von Chemikalien, der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim, für die Gewährung einer finanziellen Beihilfe an H. K. sehr zu danken.

Über das Vorkommen von Bufotenin im gelben Knollenblätterpilz*)

Von *Theodor Wieland* und *Werner Motzel*
(Unter Mitarbeit von *Hans Merz*)

(Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. Main)

(Eingelaufen am 19. März 1953)

(Mit 2 Figuren im Text)

Bei der papierchromatographischen Analyse der Inhaltsstoffe von Knollenblätterpilzen wurde u. a. eine Substanz beobachtet, die mit Zimtaldehyd-HCl eine rostrote Färbung verursacht (Indolreaktion) und ammoniakal. Silbersalzlösung in der Kälte reduziert[1]). Die Verbindung konnte als Inhaltsstoff des gelben Knollenblätterpilzes *(Amanita mappa)* erkannt werden. Wir haben sie als Mappin bezeichnet und aus einem streifenförmig aufgetragenen Papierchromatogramm s. Z. mit Wasser eluiert. Da dieses Eluat nach der Hydrolyse im Papierchromatogramm die Flecken einiger Aminosäuren erkennen ließ, wurde der Schluß gezogen, daß es sich beim Mappin um ein Peptid handle. Dies hat sich nunmehr als Irrtum herausgestellt, dem man offensichtlich leicht zum Opfer fallen kann, wenn man ausschließlich die papierchromat. Arbeitstechnik zur Erkennung und Charakterisierung von Substanzen verwendet, von denen nur wenig Material zur Verfügung steht. Dem von V. Wynn[2]) und später von C. S. Hanes und Mitarb.[3]) aufgefundenen Gehalt des Filterpapiers an Ninhydrin-negativen Peptiden wurde zwar durch

*) Zugleich 9. Mitteilung „Über die Giftstoffe des Knollenblätterpilzes". 8. Mitteilung s. Fußnote 1.

[1]) Th. Wieland, G. Schmidt u. L. Wirth, Liebigs Ann. Chem. **577**, 215 (1952).

[2]) Nature [London] **164**, 445 (1949).

[3]) C. S. Hanes, F. J. R. Hird u. F. A. Isherwood, Biochem. J. **51**, 25 (1952).

Elution eines Kontrollstreifens Rechnung getragen, doch ließ es sich nicht erkennen, daß anscheinend bei der Elution unseres Mappins ein an gleicher Stelle im Chromatogramm befindliches Peptid ins Waschwasser gelangte, dessen Hydrolysenprodukte die erwähnte, falsche Tatsache vorspiegelten.

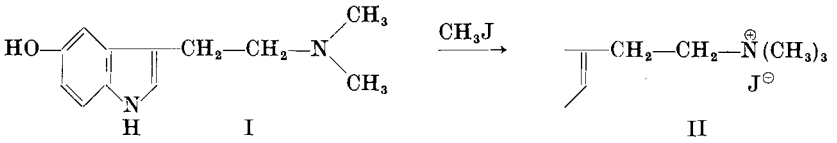
Als infolge eines günstigen Pilzvorkommens im Herbst 1952 auch größere Mengen von Amanita mappa eingebracht werden konnten, haben wir die Isolierung des Mappins im präparativen Maßstab durchgeführt. Die Verbindung wurde mit Methanol aus den frischen Pilzen extrahiert und nach einigen Fällungsoperationen aus Essigester mit 2n-Essigsäure ausgeschüttelt. Die nach diesem Verhalten offenkundig basische Natur wurde zur Gewißheit, als es gelang, aus der wäßrigen Lösung die Verbindung als rotes kristallisiertes Pikrat (Schmp. 176°) auszuscheiden. Dieses ging beim Verreiben mit Benzol und beim Umkristallisieren aus Methanol in ein gelbes Pikrat vom Schmp. 180° über. Diese Verhältnisse erinnerten sehr stark an die vor längerer Zeit bei denselben Salzen des Krötensekretstoffes Bufotenin (5-Oxy-N-dimethyltryptamin, I) beobachteten[4]). Wie dort, so ließ sich auch hier das gelbe Pikrat durch Umkristallisieren aus bicarbonathaltigem Wasser in ein bei Zimmertemperatur stabileres rotes verwandeln, das sich bei der Schmelzpunktsnahme ab 140° in die oberhalb dieser Temp. stabile gelbe Form umwandelte, welche auch beim Umkristallisieren aus Methanol erhalten wird. Aus dieser, unterhalb des Umwandlungspunktes metastabilen Form verwandelt es sich im Verlauf einiger Wochen in die stabile rote. Die beiden Formen lieferten bei der Analyse die auf ein Monopikrat der Krötenbase stimmenden Werte, das ursprünglich bei Pikrinsäure-Überschuß gefällte rote die ihres Dipikrates.

Wir haben durch Vergleich der Extinktionen beider Pikrate mit der einer Na-pikratlösung definierten Gehaltes in Wasser bei 360 mμ das Molgew. des Kations unter den obigen Voraussetzungen bestimmt. Dabei ergaben sich Werte von 195 bzw. 210.

Die Zerlegung des gelben Monopikrats, das wir zur Reinigung einige Male aus Methanol umkristallisierten, geschah durch Filtrieren der wäßrigen acetonischen Lösung durch den $Cl^{\ominus}$ beladenen Kunstharzaustauscher Permutit ES, aus der erhaltenen Lösung des Hydrochlorids ließ sich durch Anwendung einer „basischen" Al_2O_3-Säule (nach Brockmann) das $Cl^{\ominus}$ gegen $OH^{\ominus}$ austauschen, so daß nach dem Eindampfen des Filtrats die Base als wachsartige Masse erhalten wurde. Wir haben die schwierige Kristallisation der freien Base nicht versucht, sondern zu ihrer näheren Charakterisierung noch das krist. Oxalat und mit Methyljodid in Methanol das Jodmethylat dargestellt.

[4]) H. Wieland, W. Konz u. H. Mittasch, Liebigs Ann. Chem. **513**, 1 (1934). H. Wieland u. Th. Wieland, ebenda, **528**, 239 (1937).

Letzteres wies den für Bufotenidinjodid[4]) (II) beschriebenen Schmelzpunkt und dessen Analysenwerte auf.



Die letzten Zweifel an der Identität des Mappins mit Bufotenin wurden durch den direkten Vergleich mit einer Probe authentischen gelben Bufoteninpikrats aus München beseitigt. Sowohl dieses gelbe

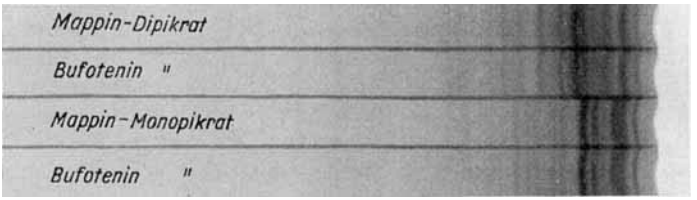


Fig. 1
Röntgendiagramme von Pikraten des Bufotenins und Mappins

Salz als auch eine aus ihm durch Umkrist. aus Methanol mit Pikrinsäure-Überschuß bereitete rote Dipikratprobe zeigten im Röntgendiagramm dieselben Interferenzlinien wie die entsprechenden Salze des Mappins (Fig. 1).

Außerdem zeigte die Krötenbase im Papierchromatogramm, auch in Mischung mit Mappin, denselben R_f-Wert (0,55)*), so daß die Identität von Mappin mit Bufotenin gesichert sein dürfte. Die loc. cit. angegebene $FeCl_3$-Reaktion, bei der infolge Oxydation allmählich eine tiefe Blaufärbung auftritt und die auch vom Mappin gegeben wird, läßt sich zum Nachweis der Base im Papierchromatogramm heranziehen, wo sie besonders schnell beim Erwärmen auftritt. In Fig. 2 ist das UV-Spektrum der Base dargestellt (I), dessen langwelliges Maximum im Vergleich zu dem des mit eingezeichneten 5-Methoxyindols (II) deutlich die phenolische Natur des Indolkörpers verrät.

Außer den beschriebenen krist. Derivaten des Bufotenins haben wir aus den Basen von beiderlei Herkunft mit 2,4-Dinitrofluorbenzol eine weitere krist. Verbindung erhalten. Diese gibt mit $FeCl_3$ keine Farbreaktion mehr, hat die Fähigkeit zur Reduktion von $Ag^{\oplus}$ ver-

*) In der entmischten oberen Phase von 20 Vol. Methylaethylketon, 2 Vol. Aceton und 5. Vol. Wasser.

loren, gibt aber noch Fichtenspan (Zeitungspapier[5]))-Reaktion und Gelbfärbung mit Zimtaldehyd-Salzsäure. Aus Gründen ihrer, wenn auch schlechten Löslichkeit in Mineralsäuren und der Fähigkeit zur Bildung eines Pikrats als Base geben wir ihr, auch auf Grund der Elementaranalyse, die Formel des O-Dinitrophenylbufotenins.

Da sich Bufotenin papierchromatographisch sehr empfindlich nachweisen läßt, haben wir auch in anderen verwandten Pilzen nach ihm Umschau gehalten. Zur Untersuchung kam noch ein weißer, nicht ganz sicher definierter Knollenblätterpilz, ferner der Pantherpilz *(Amanita pantherina)* und der Fliegenpilz *(A. muscaria)*. In den beiden ersten Pilzarten wurde die Base mit Sicherheit, im Fliegenpilz in sehr kleiner Menge, aber eindeutig nachgewiesen. In dem als sehr giftig verschrienen Pantherpilz fanden sich im Papierchromatogramm keinerlei Anhaltspunkte für das Auftreten der hochwirksamen Giftstoffe, wie sie im grünen Knollenblätterpilz *(A. phalloides)* vorkommen.

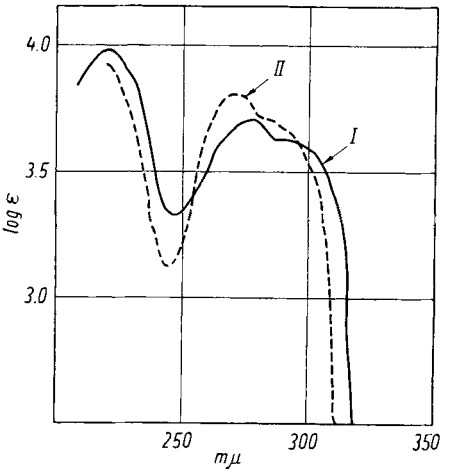
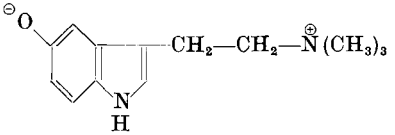


Fig. 2

I Bufotenin, II 5-Methoxyindol

Weiterhin sollen hier noch kurz einige papier-elektrophoretische Beobachtungen am Bufotenin und seinem quartären Methylprodukt geschildert werden. Diese neben der Papierchromatographie zur Analyse von Stoffgemischen geeignete Methode zeigt, daß die aus beiden Ausgangsmaterialien isolierten Stoffe und ihre Jodmethylate zwischen p_H 2 und 9 gleiche Strecken zur Kathode zurücklegen. Verwendet man alkalischere Puffer, so bleibt die tertiäre Base in ihrer Wanderungsstrecke etwas hinter der quartären zurück, ein Abstand, der sich bei stärkerem Alkali noch vergrößert, bis bei p_H 13 die am N entladene tertiäre Base infolge ihrer phenolischen Natur nunmehr zur Anode wandert, während Bufotenidin, dessen kationischer Stickstoff erhalten bleibt, als Phenolbetain keine Wanderung mehr zeigt.



Heute, wo die Desmethylverbindung unserer Base als hormonartig blutdruckwirksame Substanz [Serotonin[6]), Enteramin[7]),

[5]) Th. Wieland, L. Wirth u. E. Fischer, Liebigs Ann. Chem. **564**, 152 (1949).

[6]) M. W. Rapport, A. A. Green u. J. H. Page, Science [Washington] **108**, 329 (1948).

[7]) V. Erspamer u. B. Ansero, Nature [London] **169**, 800 (1952), vgl. Arzneimittel-Forschung **2**, 253 (1952).

Thrombocytin[8]) = 5-Oxytryptamin] aus Säugetierorganen isoliert und auch als Inhaltsstoff der Parotisdrüse von Bufo marinus[9]) aufgefunden wurde, ist das Interesse an der Biogenese solcher 5-Oxy-indol-Derivate neu erwacht. Dabei gewinnt die Ansicht B. Witkops[10]) an Wahrscheinlichkeit, daß als Alternativweg der biolog. Oxydation des Tryptophans eine solche in 5-Stellung vor sich gehe.

Synthetisch dargestelltes 5-Oxytryptophan wird von Leberextrakten, die Tryptophan in Kynurenin verwandeln, nicht angegriffen[11]), hingegen von einem Protein aus Hunde- oder Meerschweinchenniere im Gegensatz zu Tryptophan decarboxyliert[12]). Zumal die Oxyaminosäure im Sekret von Bufo marinus enthalten zu sein scheint, mag sie die Vorstufe des Amins und sicherlich auch von dessen N-Methylderivaten sein. Für ein Vorkommen von 5-Oxytryptophan in A. mappa haben wir bisher keine sicheren Anhaltspunkte gewinnen können, wiewohl der Pilzextrakt im Papierchromatogramm mehrere Zimtaldehyd-positive, $Ag^{\oplus}$-reduzierende Flecken gibt. Die Fähigkeit des Pilzes zur enzymatischen Decarboxylierung dieses Substrats soll demnächst geprüft werden.

Da dieselbe reduzierende Wirkung auf Silberionen auch von den wirksamsten Giften des grünen Knollenblätterpilzes (α- und β-Amanitin) gegeben wird, die sich gleichermaßen als Indolkörper erwiesen haben, ist eine biogenetische Verwandtschaft beider Pilzinhaltsstoffe wahrscheinlich. Wie schon von H. Wieland und R. Hallermeyer[13]) vermutet, kann es sich bei dem reduzierenden Baustein dieses Peptids um ein im Benzolring oxydiertes Tryptophan handeln, in dem wir auf Grund des vorliegenden Befundes die 5-Stellung für sehr wahrscheinlich halten. Nach unseren Ergebnissen bei der Entschwefelung mit Raney-Nickel[1]) möchten wir zusätzlich annehmen, daß es außer einer 2-fachen Peptidverknüpfung eine weitere zum Cysteinschwefel in α-Stellung des Indolrings besitzt.

Vielleicht erhält die angelsächsische Bezeichnung der Giftpilze als toad-stools (toad = Kröte) im Vorliegen ein und desselben seltenen Bauelements in den Inhaltsstoffen beider Kreaturen ihre naturwissenschaftliche Bewandtnis.

---

[8]) G. Reid u. M. Rand, Nature [London] **169**, 801 (1952).

[9]) S. Udenfriend, C. T. Clark u. E. Titus, Experientia [Basel] **8**, 379 (1952).

[10]) A. Ek, H. Kissman, J. B. Patrick u. B. Witkop, Experientia [Basel] **8**, 36 (1952).

[11]) A. Ek u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. **75**, 500 (1953).

[12]) S. Udenfriend, C. T. Clark u. E. Titus, ebenda, **75**, 501 (1953).

[13]) Liebigs Ann. Chem. **548**, 1 (1941).

Beschreibung der Versuche

Isolierung von Bufotenin (Mappin) aus Amanita mappa

100 kg im Stadtwald von Frankfurt gesammelter, eindeutig identifizierter Pilze wurden am selben Tag in Methanol eingelegt. Nach 14-tägigem Stehen wurde der Extrakt abfiltriert und der Rückstand ausgepreßt. Die methanolische Lösung wurde i. V. vollständig eingedampft, wobei ein dunkelbrauner, öliger Rückstand von 2 l hinterblieb. Dieser wurde mit 4 l Aceton versetzt, wobei eine braune Masse ausfiel, die in wenig Methanol aufgelöst und nochmals mit der zwei- bis dreifachen Menge Aceton ausgefällt wurde. Nach mehrmaliger Wiederholung dieser Umfällung resultierte eine braune Lösung, die auf 1 l i. V. eingedampft und einige Tage im Eisschrank aufbewahrt wurde. Dabei kristallisierten 500 mg Mannit aus. Das Filtrat wurde mit 2 l Äther versetzt, vom resultierenden dunkelbraunen Niederschlag wurde abgegossen und dieser noch zweimal nach Auflösen in wenig Methanol mit Äther umgefällt. Auf diese Weise reduzierte sich das Trockengewicht des in Methanol-Äther Löslichen auf etwa 25%. Die Lösung wurde nun abgedampft, der Rückstand in wenig Essigester aufgenommen und mehrmals mit kleinen Portionen 2 n-Essigsäure ausgeschüttelt. Hierbei ging, wie die Papierchromatographie zeigte, der gesuchte Stoff vollkommen in die essigsaure Phase. Diese wurde nach dem Neutralisieren mit Ammoncarbonat zur Trockne verdampft; der Rückstand wurde mit Methanol extrahiert und diese Lösung eingedampft. Dabei hinterblieben 56 g eines zähen dunkelbraunen Sirups. Dieser wurde nun in 0,5 l Wasser gelöst und mit kaltgesättigter wäßriger Pikrinsäurelösung versetzt. Nach einigen Stunden kristallisierte ein dunkelrotes Pikrat (etwa 15 g) aus, das mehrmals aus Methanol umkristallisiert wurde, aus dem es in gelben Nadeln erhalten wurde. Schmp. 179—180°.

C 50,2 H 4,65 N 16,48

Rotes Dipikrat. Das oben beschriebene gelbe Salz wurde aus Methanol unter Zusatz eines Überschusses an Pikrinsäure umkristallisiert. Dabei erschienen dunkelrote Kristalle vom Schmp. 176—177°.

C 44,01 H 3,56 N 16,6

Beim Umkristallisieren aus Methanol schieden sich die gelben Nadeln der oben beschriebenen Verbindung ab. Diese färbten sich beim längeren Aufbewahren spontan nach Dunkelrot um.

Rotes Monopikrat. Das gelbe Monopikrat wurde aus der eben nötigen Menge wäßr. n/5-Na-Bicarbonat-Lösung umkristallisiert. Dabei schied sich ein rotes Kristallisat aus, das sich bei der Schmelzpunktnahme ab 120° langsam, dann immer schneller in die gelbe Modifikation umwandelte, die bei 179—180° schmolz.

Berechnete Werte für Bufotenin-Pikrate:

Monopikrat	C 49,88	H 4,42	N 16,16
Dipikrat	» 43,51	» 3,33	» 16,93

Spektrophotometrische Bestimmung des Molekulargewichtes der Base aus der Extinktion der Pikrate

Die Lösung von 1 mg Pikrinsäure in 1 l H_2O (unter Zusatz von wenig NaOH-Lösung) zeigte bei 360 mμ eine Extinktion von 1,30. 1 mg des obigen Dipikrats pro l Wasser hatte E = 0,91, 1 mg des Monopikrats E = 0,63. Daraus berechnet sich für 1 mg des ersten Salzes ein Gehalt von 0,705 mg Pikrinsäure, d. i. 0,295 mg Base, der demnach ein Molgew. von 195 zukommt. Vom Monopikrat enthält 1 mg 0,49 mg Base, woraus sich ein Molgew. von 215 berechnet. Das Molgewicht von Bufotenin = 204,26.

Jodmethylat der Base. Die durch Ionenaustausch des Chlorids an Al_2O_3 erhaltene Base wurde in möglichst wenig abs. Methanol gelöst und mit überschüssigem

Methyljodid versetzt. Nach wenigen Stunden kristallisierte das Jodmethylat aus, das zweimal unter Zusatz von Tierkohle aus Methanol umkristallisiert und so in farblosen Prismen vom Schmp. 210—211° erhalten wurde.

$C_{13}H_{19}ON_2J$ (346,22)	Ber.	C 45,09	H 5,53	J 36,66
	Gef.	» 44,88	» 5,90	» 36,55

Die Substanz stimmt im Schmp. 210—211° und in der Analyse mit Bufotenidinjodid überein.

Oxalat der Base. Die Base wurde in wenig Methanol und Äther gelöst und mit einigen Tropfen einer ätherischen Lösung von wasserfreier Oxalsäure versetzt. Dabei fiel ein zunächst öliger Niederschlag aus, der aus der eben zureichenden Menge Methanol umkristallisiert wurde. Es schieden sich feine Nadeln vom Schmp. 84—88° aus.

O-Dinitrophenylderivat. 20 mg des Mappins wurden in einigen ccm Wasser, die $^1/_4$ an Methanol enthielten, aufgelöst und dann in Gegenwart von wenig 2n-Sodalösung mit einem Tropfen 2,4-Dinitrofluorbenzol, das in wenig Methanol aufgelöst war, versetzt. Nach 40 Min. langem Schütteln hatte sich eine kristalline Masse ausgeschieden, die abgesaugt und einige Male aus Aceton mit Wasser umgefällt wurde. Dabei ergaben sich dünne gelbe Nadeln vom Schmp. 173°.

$C_{18}H_{18}N_4O_5$ (370,36)	Ber.	C 58,37	H 4,90	N 15,13
	Gef.	» 58,44	» 4,97	» 15,27

Die gleiche Verbindung wurde auch aus Bufotenin erhalten.

Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingelaufen am 20. März 1953)

Über Formazylverbindungen I

Synthese einiger blauer Diformazane und Ditetrazoliumsalze

Von *Walter Ried* und *Heinrich Gick**)

(Mit 1 Figur im Text)

Die von H. v. Pechmann und P. Runge[1]) entdeckten Tetrazoliumsalze haben vor allem durch die Arbeiten von R. Kuhn und D. Jerchel[2]) als Indikatorsubstanzen für Reduktionsvorgänge in lebenden Zellen große Bedeutung erlangt. Die bisher beschriebenen Tetrazoliumsalze liefern bei der Reduktion in der Hauptsache mehr oder weniger intensiv rotgefärbte Formazane. Für das Studium von Reduktionsvorgängen im Blut von Menschen und Tieren war es wünschenswert, Tetrazoliumsalze zu verwenden, die bei der Reduktion in tiefgefärbte, möglichst blaue oder blauschwarze Formazane

*) Dipl.-Arbeit H. Gick, Frankfurt (Main) **1951** u. Dissertation **1953**.

[1]) Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 2920 (1894).

[2]) Literatur: D. Jerchel, Fiat Reviews of Biochem. **39**, 65 (1946); W. Ried, Angew. Chem. **64**, 391 (1952).

übergehen. D. Jerchel und H. Fischer[3]) haben sich vor einigen Jahren mit einem ähnlichen Problem beschäftigt. Durch Verdoppelung des Moleküls und Einführung von zwei quartären Stickstoffatomen gelangten sie zu Di-tetrazoliumsalzen, die zwar für eine biologische Anwendung noch genügend wasserlöslich waren, aber bei der Reduktion lediglich Diformazane mit sehr tiefroter Lösungsfarbe lieferten.

Bei der Untersuchung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Konstitution und Lösungsfarbe bei Formazylverbindungen, worüber später an anderer Stelle berichtet werden soll, sind wir auf eine Reihe von Di-formazanen gestoßen, die sich mit tiefer, rein blauer Farbe lösen. Sie lassen sich in Eisessig mit Isoamylnitrit in gut kristallisierende, noch genügend wasserlösliche Ditetrazoliumacetate überführen.

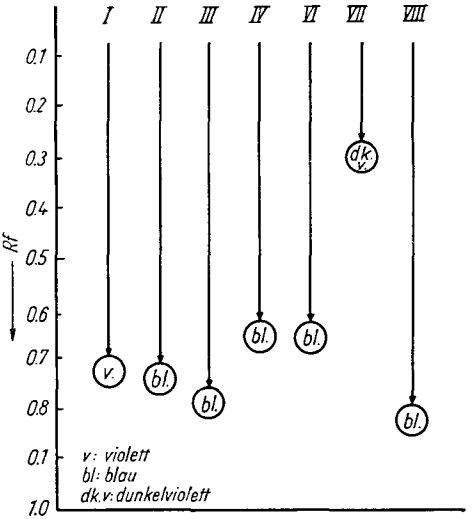


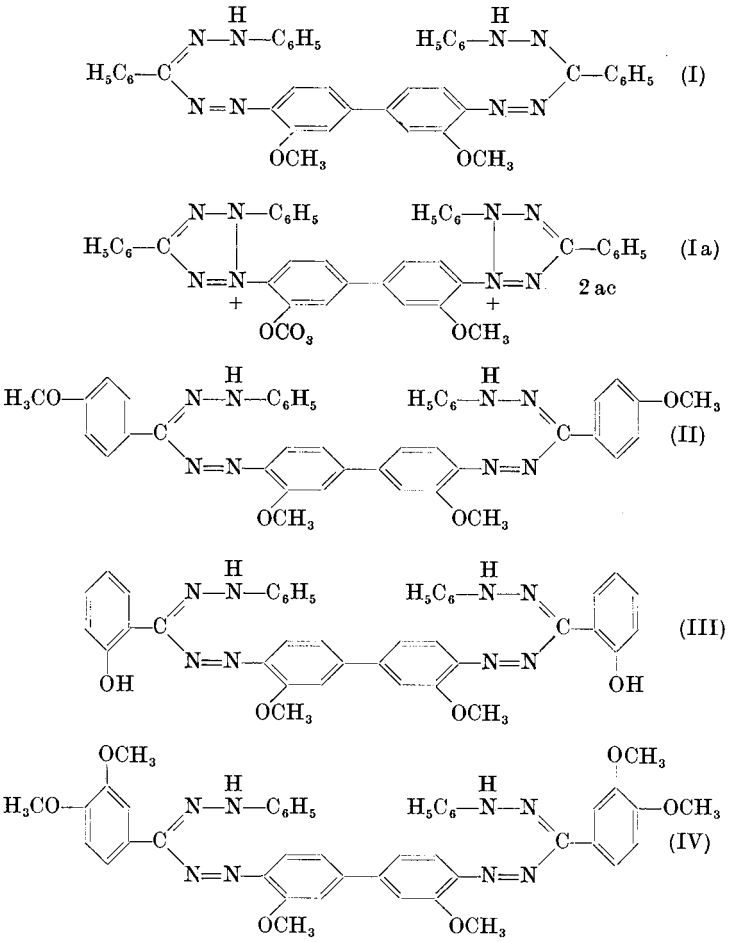
Fig. 1. Eindimensionales, absteigendes Chromatogramm von Tetrazoliumsalzen
Lösm.: Essigester (1600), Pyridin (720), Wasser (1600); entwickelt mit 5-proc. Dithionit-Lösung

Wir fanden, daß für das Zustandekommen der blauen Lösungsfarbe mehrere Komponenten in geeigneter Weise zusammentreffen müssen. Als Diamin wird in allen Fällen das in der Farbstoffchemie als „Blaubase" bekannte o-Dianisidin verwandt. Schon bei der Kupplung von Benzaldehyd-phenylhydrazon mit o-Dianisidin gelangt man zu einem Diformazan, das sich mit intensiver, blaustichiger Violettfarbe löst. Diese Substanz wird von A. M. Rutenburg, A. M. Seligmann und R. Gofstein[4]) als schwer zu reinigendes, mit anorganischen Verunreinigungen behaftetes Formazan vom Schmp. 204—206° beschrieben. Wir fanden, daß die Substanz aus siedendem Pyridin unter Zusatz von sehr wenig siedendem Wasser in prächtigen, grün-blau schimmernden Nädelchen von großer Reinheit mit dem scharfen Schmp. 244° erhalten wird.

Di-formazane mit rein blauer Lösungsfarbe entstehen, wenn man Arylhydrazone von Benzaldehyden, die einen positivierenden

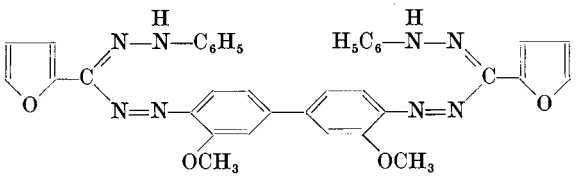
[3]) Liebigs Ann. Chem. **553**, 208 (1949).
[4]) Cancer Res. **10**, 113 (1950).

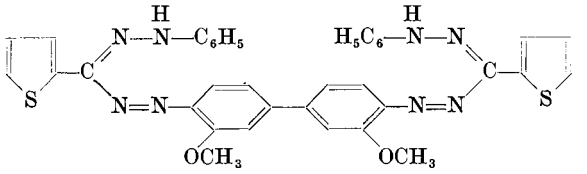
Tabelle 1: Blaue Diformazane und Ditetrazoliumacetate[5])

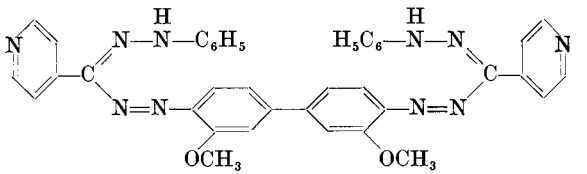


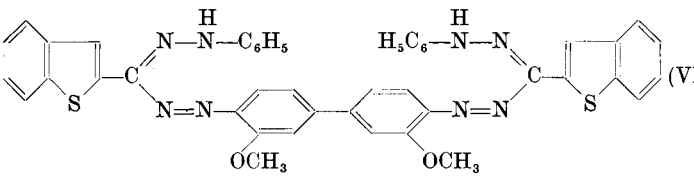
Substituenten tragen, oder Arylhydrazone heterocyklischer Aldehyde mit tetrazotiertem o-Dianisidin in Pyridin-methanolischer Lösung kuppelt. Die entstehenden Di-formazane zeichnen sich durch Schwerlöslichkeit und gutes Kristallisationsvermögen aus. Die Dehydrierung zu den Di-tetrazoliumsalzen gelingt leicht. Mit der Vergrößerung des Moleküls nimmt die Wasserlöslichkeit der Di-tetrazoliumacetate naturgemäß ab; sie ist aber für biologische Versuche noch ausreichend. Mikroorganismen, wie Tetanusbazillen, Gas-

[5]) Die römischen Ziffern beziehen sich auf die R_f-Werte der Tab. 1.


(V)


(VI)


(VII)


(VIII)

brandbazillen, Bact. subtilis u. a. reduzieren die Di-tetrazoliumsalze und färben sich intensiv blau an**).

Die Einheitlichkeit der Di-formazane und Di-tetrazoliumsalze ergibt sich aus dem Papierchromatogramm (Fig. 1).

Verwendet man an Stelle der Phenylhydrazone der genannten Aldehyde die Pyridyl- oder Chinolylhydrazone, so findet auch bei Kupplung mit tetrazotiertem o-Dianisidin eine Farbverschiebung nach Rot statt. Die gleiche Rotverschiebung beobachten wir, wenn wir in das Benzaldehydmolekül negativierende Substituenten (NO_2 oder Halogen) einführen. Über heterocyklisch substituierte Mono- und Di-formazane mit roter Lösungsfarbe werden wir gesondert berichten.

Für die freundliche Überlassung von Chemikalien danken wir Herrn Dr. W. Seidenfaden, Naphthol-Chemie, Offenbach-Main und Herrn Dr. H. Greune, Farbwerke Hoechst, herzlich. Frl. L.-L. Siegle und Fr. H. Spietschka haben wir für die gewissenhafte Mitarbeit zu danken.

**) Für d. biolog. Versuche an Bakterien haben wir Herrn Prof. Dr. R. Siegert, Chemotherapeutisches Forschungsinstitut „Georg Speyerhaus", Frankfurt (Main), herzlich zu danken.

Beschreibung der Versuche*)

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-C,C'-tetraphenyl-diformazan (I)

19,6 g (0,1 Mol) Benzaldehyd-phenylhydrazon werden in 50 ccm Pyridin und 200 ccm Methanol unter Zusatz von 20 g Natriumacetat gelöst. Unter kräftigem Rühren läßt man bei 0—5° die Tetrazoniumsalzlösung aus 12,2 g o-Dianisidin, 7 g Natriumnitrit in 100 ccm Wasser und 10 ccm konz. Schwefelsäure, in obige Lösung eintropfen. Das ausgeschiedene Diformazan saugt man nach zwölfstündigem Stehen ab und wäscht es gut mit Wasser. Die Ausbeute beträgt 22,5 g. Die Reinigung erfolgt durch zweimaliges Unkristallisieren aus siedendem Pyridin, dem einige Tropfen siedendes Wasser zugesetzt werden.

Blauschwarze Nädelchen mit mattgoldenem Oberflächenglanz. Schmp. 244°. Löslich in Aceton, Pyridin, Chloroform mit blauvioletter Farbe.

$C_{40}H_{34}N_8O_2$ (658,3)	Ber.	N 17,02	C 72,95	H 5,17
	Gef.	» 16,98	» 73,13	» 5,29

2,2'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-3,3',5,5'-tetraphenyl-ditetrazolium-chlorid (Ia)

1 g des analysenreinen Diformazans werden in 100 ccm Chloroform gelöst und in der Kälte mit 1 g Isoamylnitrit versetzt. Unter dauerndem Umschütteln der Lösung wird kurz Salzsäuregas darübergeleitet. Die blaue Farbe schlägt sofort nach Rot um. Nach mehrstündigem Stehen wird nochmals kurz Salzsäuregas übergeleitet. Dabei scheidet sich neben wenig Harz ein hellgelber, flockiger Niederschlag ab, der auf einem trockenen Filter gesammelt wird. Das Rohprodukt wird in wenig abs. Alkohol gelöst und durch tropfenweise Zugabe von abs. Äther zur krist. Abscheidung gebracht.

Weiße Nadeln vom Schmp. 245—247° (Zers.). Ausbeute 400 mg. Löslich in warmem Wasser.

$C_{40}H_{32}N_8O_2Cl_2$ (727,5) Ber. N 15,71 Gef. N 15,41

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-diphenyl-C,C'-dianisyl-diformazan(II)

4,5 g (0,02 Mol) Anisaldehyd-phenylhydrazon werden in 150 ccm Äthanol unter Zusatz von 4 g Natriumacetat gelöst. In diese Lösung läßt man bei 0° die Tetrazoniumsalzlösung aus 2,5 g o-Dianisidin, aufgeschlämmt in 10 ccm Wasser und 2 ccm konz. Schwefelsäure, und 1,4 g Natriumnitrit, unter gutem Rühren eintropfen. Nach $^1/_2$ Stunde scheidet sich ein schwarzer, körniger Niederschlag ab. Er wird zweimal aus Pyridin/Wasser umkristallisiert.

Schwarze, verfilzte Nadeln mit mattgoldenem Oberflächenglanz. Schmp. 202°. Löslich in Pyridin, Chloroform, Essigester, Aceton mit tiefblauer Farbe.

$C_{42}H_{38}O_4N_8$ (718,6)	Ber.	N 15,59	C 70,12	H 5,28
	Gef.	» 15,33	» 70,14	» 5,42

bis-Tetrazolium-acetat (IIa). 0,4 g Formazan werden in 40 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 4 ccm Isoamylnitrit einige Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei hellt sich die tiefblaue Farbe zu Hellgelb auf. Der Eisessig wird i. Vak. abgedampft. Der ölige, rotbraune Rückstand wird in 20 ccm abs. Methanol aufgenommen, mit Tierkohle behandelt und nach dem Filtrieren portionsweise langsam mit abs. Äther versetzt.

Schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 194° (Zers.). Ausbeute 180 mg. Löslich in warmem Wasser.

$C_{46}H_{42}O_8N_8$ (834,7) Ber. N 13,43 Gef. N 13,27

*) Die Schmelzpunkte wurden im Berl-Block ermittelt und sind unkorrigiert.

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-diphenyl-C,C'-di-o-oxyphenyl-diformazan (III)

Aus 4,24 g Salicylaldehyd-phenylhydrazon gelöst in 50 ccm Äthanol, 10 ccm Pyridin unter Zugabe von 4 g wasserfreiem Natriumacetat in 50 ccm Methanol und einer Tetrazoniumsalzlösung aus 2,5 g o-Dianisidin in 10 ccm Wasser, 2 ccm konz. Schwefelsäure und 1,4 g Natriumacetat in 10 ccm Wasser bei 2—3° C. Die Kupplung wird unter gutem Rühren und guter Kühlung durchgeführt. Das Reaktionsprodukt scheidet sich sofort als blauschwarzer Niederschlag ab. Er wird abgesaugt und mit Wasser und Alkohol gewaschen. Aus Pyridin/Wasser erhält man matt glänzende, fast schwarze Nadeln vom Schmp. 233°. Löslich mit rein blauer Farbe in Pyridin, Chloroform und Aceton.

$C_{40}H_{34}O_4N_8$ (690,6)	Ber.	N 16,23	C 69,56	H 4,93
	Gef.	» 16,13	» 69,59	» 4,77

bis-Tetrazolium-chlorid (IIIa). 200 mg III werden in 100 ccm Chloroform gelöst und mit 2 ccm Isoamylnitrit versetzt. Beim Überleiten von HCl-Gas verschwindet die blaue Farbe. Aus der gelborangen Lösung scheiden sich harzige Produkte ab, von denen abdekantiert wird. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein dunkelbraunes, zähflüssiges Öl, das man in 20 ccm abs. Alkohol aufnimmt, mit Tierkohle behandelt und mit abs. Äther versetzt. Dabei scheiden sich schwach gelbe Nadeln ab vom Schmp. 242°. Ausbeute 80 mg. Löslich in warmem Wasser.

$C_{40}H_{32}O_4N_8Cl_2$ (759,5)	Ber. N 14,74	Gef. N 14,51

N,N'-p-(di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-diphenyl-C,C'-diveratryl-diformazan (IV)

Die Lösung von 4,5 g Veratral-phenylhydrazon in 100 ccm Äthanol, 50 ccm Methanol und 4 g wasserfreiem Natriumacetat wird unter gutem Rühren bei 0° durch tropfenweises Hinzufügen einer Tetrazoniumsalzlösung aus 2,5 g o-Dianisidin, gelöst in 20 ccm Wasser + 2 ccm konz. Schwefelsäure, und 1,4 g Natriumnitrit in 3 ccm Wasser, gekuppelt. Es scheidet sich ein feinkörniger tiefgefärbter Niederschlag ab. Ausbeute 4,8 g.

Verfilzte Nadeln mit schwarzgoldnem Oberflächenglanz vom Schmp. 202°. Löslich in Aceton, Chloroform, Pyridin usw. mit reiner kornblumenblauer Farbe.

$C_{42}H_{38}N_8O_4$ (718,6)	Ber.	C 70,12	H 5,28	N 15,59
	Gef.	» 70,14	» 5,42	» 15,33

bis-Tetrazolium-acetat (IVa). Aus 400 mg IV in 40 ccm Eisessig und 4 ccm Isoamylnitrit durch mehrstündiges Erwärmen auf dem Wasserbad. Die blaue Farbe schlägt allmählich in Gelb um. Das Lösungsmittel wird i. V. abgedampft, der rotbraune zähflüssige Rückstand in 20 ccm abs. Methanol aufgenommen und das Tetrazoliumacetat durch Zugabe von abs. Äther zur Kristallisation gebracht. Ausbeute 320 mg. Schmp. 194°. In Wasser wenig löslich, in Methanol löslich.

$C_{46}H_{42}O_8N_8$ (834,45)	Ber. N 13,43	Gef. N 13,27

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N''-,N'''-diphenyl-C,C'-difuryl-diformazan (V)

Die Lösung von 3,72 g Furfurol-phenylhydrazon in 20 ccm Pyridin und 100 ccm Methanol unter Zugabe von 10 g kristallisiertem Natriumacetat wird unter heftigem Turbinieren bei 0° mit einer Tetrazoniumsalzlösung aus 2,5 g o-Dianisidin, gelöst in 20 ccm Wasser und 2 ccm konz. Schwefelsäure, und 1,4 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser, gekuppelt. Bei dieser Verbindung ist es wichtig, einen

Überschuß von Säure zu vermeiden, da sonst Verharzung des Reaktionsproduktes eintritt. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 70% d. Th. Zur Reinigung wird aus Pyridin/Wasser umkristallisiert.

Kleine schwarze Kristalle mit mattgelbem Oberflächenglanz vom Schmp. 223°. Löslich in Pyridin, Chloroform, Aceton mit königsblauer Farbe.

$C_{36}H_{30}O_4N_8$ (638,5)	Ber.	C 67,71	H 4,70	N 17,55
	Gef.	» 67,76	» 4,84	» 17,27

bis-Tetrazoliumacetat (Va). Aus 200 mg V in 40 ccm Eisessig und 2 ccm Isoamylnitrit. Aufarbeitung wie unter IVa. Ausbeute 80 mg vom Schmp. 168 bis 170°. Löslich in heißem Wasser. Schwach gelbe Kristalle. Die Verbindung ist an der Luft nicht sehr beständig und verharzt schon nach einigen Tagen.

$C_{40}H_{34}O_8N_8$ (754,6) Ber. N 14,84 Gef. N 14,65

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-diphenyl-C,C'-dithienyl-diformazan (VI)

Aus 4,04 g Thiophenaldehyd-phenylhydrazon in 20 ccm Pyridin, 100 ccm Methanol und 4 g wasserfreies Natriumacetat, sowie einer Tetrazoniumsalzlösung aus 2,5 g o-Dianisidin, gelöst in 10 ccm Wasser und 2 ccm konz. Schwefelsäure, und 1,4 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Die Kupplung nimmt man bei 0° unter gutem Rühren vor. Das Diformazan scheidet sich alsbald ab. Nach mehrstündigem Stehen wird es abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Die Ausbeute beträgt 3,6 g. Es wird aus reinem Pyridin umkristallisiert. Blauschwarze Nadeln mit goldenem Oberflächenglanz. Schmp. 230°. Löslich in Pyridin, Aceton, Chloroform mit tiefer rein blauer Farbe.

$C_{36}H_{30}N_8O_2S_2$ (670,6)	Ber.	C 64,47	H 4,48	N 16,69
	Gef.	» 64,47	» 4,78	» 16,57

bis-Tetrazolium-acetat (VIa). Aus 400 mg VI in 40 ccm Eisessig und 4 ccm Isoamylnitrit durch mehrstündiges Erwärmen auf dem Wasserbad bis die blaue Farbe in Hellgelb umgeschlagen ist. Das Lösungsmittel wird i. V. abgedampft; das zurückbleibende rotbraune Öl erstarrt nach kurzer Zeit. Es wird in 20 ccm abs. Methanol aufgenommen und in der Siedehitze mit Aktivkohle behandelt. Aus dem farblosen Filtrat wird das Tetrazoliumsalz durch Zugabe von abs. Äther zur krist. Abscheidung gebracht. Es sind schwach gelb gefärbte Nädelchen, die sich bei 240° zersetzen. Die Ausbeute beträgt 300 mg. Löslich in Wasser, Methanol.

$C_{40}H_{34}N_8O_2S_2$ (786,7) Ber. N 14,25 Gef. N 14,12

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-diphenyl-C,C'-dipyridyl(4)-diformazan (VII)

Die Lösung von 3,94 g Pyridin(4)-aldehyd-phenylhydrazon (Schmp. 160°) und 4 g wasserfr. Natriumacetat in einem Gemisch aus je 100 ccm Methanol/Äthanol wird unter gutem Rühren bei 0° mit einer Tetrazoniumsalzlösung aus 2,5 g o-Dianisidin, gelöst in 20 ccm Wasser und 2 ccm konz. Schwefelsäure, und 1,4 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser, gekuppelt. Nach 24stündigem Stehen werden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 2,8 g. Zur Reinigung wird aus Pyridin/Wasser umkristallisiert.

Schwarze Nädelchen mit grünem Oberflächenglanz. Löslich in Pyridin, Chloroform, Aceton mit blauroter Farbe.

$C_{38}H_{32}N_{10}O_2$ (660,6)	Ber.	C 69,09	H 4,84	N 21,22
	Gef.	» 68,98	» 5,05	» 21,48

bis-Tetrazoliumacetat (VIIa). Aus 400 mg VII in 40 ccm Eisessig und 4 ccm Isoamylnitrit durch mehrstündiges gelindes Erwärmen auf dem Wasserbad. Das Lösungsmittel wird i. V. entfernt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und nach der Behandlung mit Aktivkohle mit Äther versetzt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol/Äther erhält man schwach gelbe Nädelchen vom Zersp. 205°. Die Ausbeute beträgt etwa 200 mg. Löslich in warmem Wasser.

$C_{42}H_{36}N_{10}O_6$ (776,6) Ber. N 18,04 Gef. N 18,22

N,N'-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-diphenyl-C,C'-dithionaphthenyl-diformazan (VIII)

Die Lösung von 2,52 g Thionaphthen(2)-aldehyd-phenylhydrazon und 2 g wasserfr. Natriumacetat in 100 ccm Äthanol und 50 ccm Methanol wird bei 0° mit der Tetrazoniumsalzlösung aus 1,22 g o-Dianisidin, gelöst in 10 ccm Wasser und 1 ccm konz. Schwefelsäure, und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser, gekuppelt. Nach 24stündigem Stehen wird das Kupplungsprodukt abgesaugt, mit Wasser gut gewaschen und aus unverdünntem Pyridin umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 2,2 g.

Schwarze verfilzte Nadeln mit goldenem Oberflächenglanz vom Schmp. 248°. Löslich in Aceton, Pyridin, Chloroform mit rein blauer Farbe.

$C_{44}H_{34}N_8O_2S_2$ (770,7) Ber. C 68,57 H 4,41 N 14,54
Gef. » 68,46 » 4,47 » 14,57

bis-Tetrazoliumacetat (VIIIa). Aus 200 mg Formazan VIII in 40 ccm Eisessig und 2 ccm Isoamylnitrit. Nach 4 Stunden ist die Lösung nur noch schwach gelb gefärbt. Die Aufarbeitung erfolgt, wie mehrfach beschrieben. Aus Äthanol/Äther kristallisiert das Di-tetrazoliumacetat in fast farblosen Nadeln vom Zersp. 211°. Die Ausbeute beträgt 120 mg. Löslich in warmem Wasser.

$C_{46}H_{38}N_8O_6S_2$ (886,7) Ber. N 12,65 Gef. N 12,78

Über Formazyl-Verbindungen II

Neue Synthese für C-heterocyclisch substituierte Formazane und Tetrazoliumsalze

Von *Walter Ried* und *Rosemarie Hoffschmidt**)

Bei der Kupplung von Aryl-hydrazonen heterocyclischer Aldehyde mit Diazoniumsalzen erhält man Formazane, die am Kohlenstoffatom einen Heterocyklus tragen. In vielen Fällen sind jedoch die heterocyclischen Aldehyde nicht ohne weiteres oder nur in schlechten Ausbeuten zugänglich.

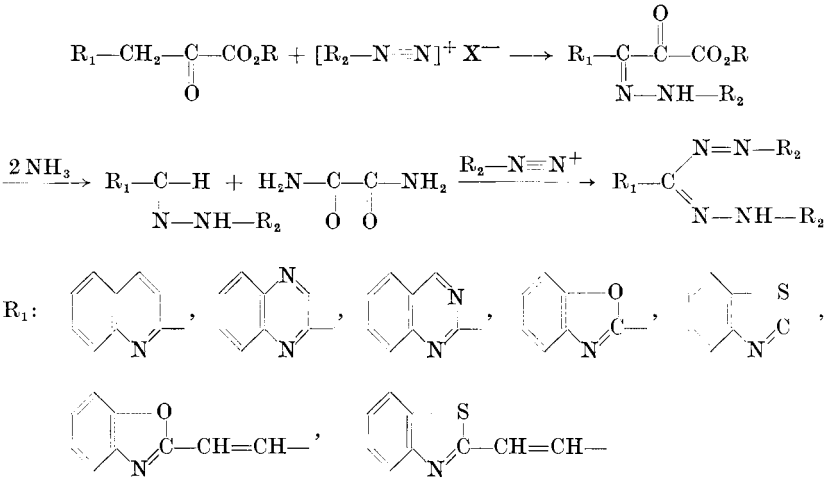
Wir haben gefunden, daß heterocyclisch substituierte Brenztraubensäureester in ammoniakalischem Milieu mit Diazoniumsalzen aromatischer oder heterocyclischer Amine glatt in Forazmyl-Verbindungen umgewandelt werden können. Dieses Verfahren hat den Vorzug, daß man die schwer zugänglichen Aldehyde nicht in Substanz isolieren muß.

*) Dipl.-Arbeit R. Hoffschmidt, Frankfurt (Main) 1952.

Heterocyclen, die in α- oder γ-Stellung zum Heterocyklus eine Methylgruppe tragen, lassen sich nach W. Borsche u. Mitarb.[1]) mit Oxalester in β-heterocyclisch substituierte Brenztraubenester überführen. Läßt man auf diese in essigsaurer Lösung Diazoniumsalze einwirken, so erhält man Aryl-hydrazone β-heterocyclisch substituierter α,β-Diketopropionsäureester. Führt man die Kupplung in natron-alkalischer Lösung durch, dann erhält man Arylhydrazone von heterocyclischen Aldehyden.

Unsere Untersuchungen erstreckten sich auf den Chinolyl-, Chinoxalyl-, Chinazolyl-, Benzoxazolyl- und Benzthiazolylbrenztraubensäureester, sowie auf den α-Keto-δ-benzoxazolyl-γ,δ-pentensäureester[2]) und den α-Keto-δ-benzthiazolyl-γ,δ-pentensäureester.

Die Ester werden in verd. wäßrig-alkoholischem Ammoniak unter gutem Rühren mit der gekühlten Diazoniumlösung langsam vermischt. Die Abscheidung des gebildeten Formazans beginnt nach kurzer Zeit. Die Reaktion dürfte über folgende Stufen ablaufen:

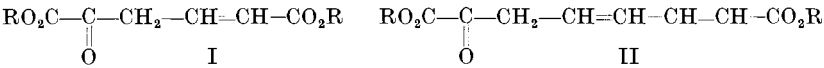


Das bei der aminolytischen Spaltung gebildete Oxamid konnten wir isolieren.

Beim Oxalo-crotonsäureester (I) haben B. Prager[3]) und beim Oxalo-sorbinsäureester (II) W. Borsche und R. Manteuffel[4]) in

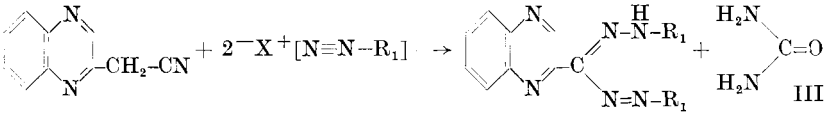
[1]) Liebigs Ann. Chem. **526**, 22 (1936); **529**, 266 (1937); **537**, 39 (1938); **537**, 53 (1938); Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 1176 (1943).
[2]) W. Doeller, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 2143 (1939).
[3]) Liebigs Ann. Chem. **338**, 360 (1905).
[4]) Liebigs Ann. Chem. **505**, 177 (1933).

ammoniakalischer Lösung bei der Einwirkung von Diazoniumsalzen ebenfalls Formazanbildung unter Oxamid-abspaltung beobachtet.



Beide Verbindungen sind in gewissem Sinne mit den heterocyclisch substituierten Brenztraubenestern vergleichbar. Im einen Falle wird die Methylengruppe von einer Carbonylgruppe und einem Doppelbindungssystem, im anderen Falle von einer Carbonylgruppe und dem Heterocyklus flankiert; dadurch wird sie in doppelter Hinsicht aktiviert. Die aminolytische Abspaltung der Oxalsäuregruppe vollzieht sich deshalb sehr leicht.

Wir haben weiterhin einige heterocyclisch substituierte Acetonitrile, in denen die Methylengruppe durch die Nachbarschaft von Heterocyklus und Cyangruppe ebenfalls sehr reaktionsfähig ist, mit Diazoniumsalzen in ammoniakalischem Milieu zur Reaktion gebracht. Chinoxalyl- und 3-Methyl-chinoxalyl-acetonitril liefern Formazane (III), die mit denen aus den entsprechenden Brenztraubenestern identisch sind.



Benzthiazolyl-, Benzoxazolyl- und Chinolyl-acetonitril liefern unter den gleichen Bedingungen keine Formazane, sondern Arylhydrazone heterocyclisch substituierter Glyoxylsäurenitrile, die mit denen von W. Borsche und Mitarb.[1]) hergestellten identisch sind.

Die neuen Formazylverbindungen lösen sich in den üblichen organischen Lösungsmitteln mit roter Farbe; in kristallisiertem Zustand sind sie je nach Art des substituierenden Heterocyklus orange, bordeauxrot oder violett gefärbt. Mit Schwermetallsalzen wie Kupfer-, Cobalt- oder Nickel-acetat bilden sie tiefgefärbte, sehr schwer lösliche Komplexverbindungen. Konz. Schwefelsäure erzeugt die für Formazylverbindungen charakteristische grüne bis blaue Halochromie.

Die oxydative Cyclisierung der Formazane zu den C-heterocyclisch substituierten Tetrazoliumsalzen gelingt in Dioxan mittels Isoamylnitrit und Salzsäuregas. Die Reinigung der Tetrazoliumsalze bereitete in einigen Fällen Schwierigkeiten. In reinem Zustand sind sie unter Lichtausschluß gut haltbar. Für eine biologische Anwendung als Reduktionsindikatoren besitzen sie keine Vorteile gegenüber den von R. Kuhn und D. Jerchel entwickelten Tetrazoliumsalzen.

Beschreibung der Versuche

N,N'-Di-(4-brom-phenyl)-C-chinolyl(2)-formazan

3,63 g Chinolyl(2)-brenztraubenester wurden in 250 ccm wäßr.-ammoniakalischem Methanol (165 ccm Wasser, 33 ccm 25-proc. Ammoniak und 50 ccm Methanol) in der Wärme gelöst. Die filtrierte Lösung wurde auf 0° abgekühlt und unter gutem Rühren mit einer Diazoniumsalzlösung aus 5,16 g p-Bromanilin, gelöst in 50 ccm Wasser und 7,5 ccm konz. Salzsäure, und 30 ccm 1n-Natriumnitritlösung, gekuppelt. Nach erfolgter Zugabe der Diazoniumsalzlösung wurde noch zwei Stunden gerührt. Das Formazan wurde scharf abgesaugt und mit Wasser gut gewaschen. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 14,1g, 79% d. Th, Das gut getrocknete Rohprodukt wurde in dest. Xylol gelöst; dabei blieb das abgespaltene Oxamid zurück. (Das Oxamid wurde aus Dioxan und Wasser umkristallisiert. Es kristallisierte in farblosen Nadeln und sublimierte beim Erhitzen über 200°. Beim trocknen Erhitzen mit Ätzkali entwickelte sich Ammoniak, im Rückstand konnten die Oxalationen als Calziumoxalat nachgewiesen werden.) Die Lösung des Formazans in Xylol wurde mit Tierkohle behandelt und filtriert. Beim langsamen Verdunsten des Lösungsmittels schieden sich kleine dunkelrote warzenförmige Kristalle ab, die bei 199—200° schmolzen. Mit konz. Schwefelsäure gaben sie eine turmalingrüne Halochromie.

$C_{22}H_{15}N_5Br_2$ (509,0)	Ber.	C 51,87	H 2,97	N 13,76
	Gef.	» 51,71	» 3,21	» 13,60

Pikrat. Aus der Dioxanlösung des Formazans kristallisierte nach Zusatz von wäßr. Pikrinsäure ein Pikrat in gelben Nadeln vom Schmp. 232° aus.

Das Formazan bildete mit Kupferacetat in Dioxanlösung ein tiefviolettgefärbtes Komplexsalz.

2,3-Di-(4-brom-phenyl)-5-chinolyl-tetrazoliumchlorid

5,09 g des Formazans wurden in 120 ccm Dioxan gelöst und mit 10 ccm Äthylnitrit versetzt. Unter gutem Rühren wurden innerhalb von 4 Stunden unter gleichzeitiger Außenkühlung 200 ccm Eiswasser in Anteilen von je 10 ccm zugesetzt. Gleichzeitig wurde ein lebhafter Strom von HCl-Gas durch die Mischung geleitet. Durch entsprechende Kühlung sorgt man dafür, daß die Temperatur nicht über 5° ansteigt. Die rote Formazanfarbe verschwindet vollständig, die hellgelbe Lösung wird $^1/_2$ Stunde mit Tierkohle geschüttelt, filtriert und mit Wasser bis zur Trübung verdünnt und in den Eisschrank gestellt. Nach zwei Tagen hatte sich das Tetrazoliumsalz in farblosen Flocken abgeschieden. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 2,82 g, 52% d. Th. Zur Reinigung wurde es in Methanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt und das Filtrat bis zur Trübung mit Äther versetzt. Beim Stehen im Eisschrank kristallisierten feine, schneeweiße Nädelchen aus, die bei 241° schmolzen.

$C_{22}H_{14}N_5Br_2Cl$ (543,4)	Ber.	C 48,58	H 2,59	N 12,88
	Gef.	» 48,30	» 2,72	» 12,96

N,N'-Di-(4-brom-phenyl)-C-chinoxalyl-formazan

3,66 g Chinoxalyl-brenztraubensäureester wurden, wie oben beschrieben, in 250 ccm verd. methanolischem Ammoniak gelöst und mit der Diazoniumsalzlösung aus 5,16 g p-Bromanilin gekuppelt. Das gebildete Formazan schied sich sofort als roter Niederschlag ab. Die Aufarbeitung erfolgte, wie unter I beschrieben. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 13,8 g; 78% d. Th. Aus Xylol kristallisierte das Formazan in rotviolett gefärbten, zu Drusen vereinigten Kristallen, die bei 208—212° schmolzen. Mit konz. Schwefelsäure gaben sie eine blaue Halochromie.

$C_{21}H_{14}N_6Br_2$ (510,0)	Ber.	C 49,41	H 2,76	N 16,47
	Gef.	» 49,32	» 2,93	» 16,60

2,3-Di-(4-brom-phenyl)-5-chinoxalyl-tetrazoliumchlorid

5,1 g III wurden in 120 ccm Dioxan nach Zugabe von 15 ccm Äthylnitrit, wie zuvor beschrieben, behandelt. Es wurden 3,54 g (65% d. Th.) schwach gelb gefärbtes Tetrazoliumchlorid als Rohprodukt erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Äther setzten sich weiße verfilzte Nadeln ab. Schmp. 229°. Die Substanz ist luft- und lichtempfindlich und färbt sich an der Oberfläche rot an. Sie wurde deshalb in einer braunen Flasche aufbewahrt.

$C_{21}H_{13}N_6Br_2Cl$ (544,4)	Ber.	C 46,29	H 2,40	N 15,44
	Gef,	» 46,17	» 2,51	» 15,60

N,N'-Di-(4-brom-phenyl)-C-chinazolyl(2)-formazan

3,66 g Chinazolyl-brenztraubenester wurden, wie unter I beschrieben, mit 5,16 g p-Bromanilin gekuppelt. Das gebildete Rohformazan schied sich als dunkelroter Niederschlag ab. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 11,2 g. Beim Umkristallisieren zersetzte sich das Formazan. Es war deshalb nicht möglich, ein reines Produkt zu isolieren.

N,N'-Di-(4-brom-phenyl)-C-benzoxazolyl(2)-formazan

3,15 g Benzoxazolyl-brenztraubensäureester wurden mit der Diazoniumsalzlösung aus 5,16 g p-Bromanilin gekuppelt. Das Formazan schied sich als kirschroter Niederschlag ab. Um die Bildung von harzigen Produkten zu vermeiden, kuppelt man bei möglichst tiefen Temperaturen. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 10,9 g; 76% d. Th.

Zur Reinigung wurde in Xylol gelöst, mit Tierkohle behandelt und das Filtrat langsam eingeengt. Das reine Produkt kristallisiert in prächtigen bordeauxroten Nädelchen. Schmp. 218—220°. Mit Schwefelsäure wurde eine turmalingrüne Halochromie beobachtet.

$C_{20}H_{13}N_5Br_2O$ (499,0)	Ber.	C 46,60	H 2,54	N 13,60
	Gef.	» 46,39	» 2,66	» 13,74

2,3-Di-(4-brom-phenyl)-5-benzoxazolyl(2)-tetrazoliumchlorid

4,99 g des Formazans wurden mit 10 ccm Isoamylnitrit in 120 ccm trockenem Chloroform gelöst und mit HCl-Gas behandelt. Die Aufarbeitung erfolgte wie zuvor beschrieben. Schneeweiße Nädelchen vom Schmp. 251°.

$C_{20}H_{12}N_5OBr_2Cl$ (533,4)	Ber.	C 44,99	H 2,26	N 13,13
	Gef.	» 44,71	» 2,41	» 13,39

N,N'-Di-(4-brom-phenyl)-C-benzthiazolyl(2)-formazan

3,75 g Benzthiazolyl-brenztraubensäureester wurden, wie unter I beschrieben, mit der Diazoniumsalzlösung aus 5,16 g p-Bromanilin gekuppelt. Das Formazan schied sich als orangeroter Niederschlag ab und wurde nach mehrstündigem Stehen in einer Eis-Kochsalz-Mischung abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Die Ausbeute betrug 11,21 g; 62% d. Th. Zur Reinigung wurde das Formazan aus Xylol umkristallisiert. Es kristallisiert in orangeroten verfilzten Nädelchen, die bei 214—215° schmelzen. Mit konz. Schwefelsäure beobachtet man eine smaragdgrüne Färbung.

$C_{20}H_{13}N_5SBr_2$ (515,0)	Ber.	C 46,60	H 2,54	N 13,60
	Gef.	» 46,52	» 2,59	» 13,75

2,3-Di-(4-brom-phenyl)-5-benzthiazolyl(2)-tetrazoliumchlorid

5,19 g Benzthiazolyl-brenztrauben-ester wurden in 120 ccm Dioxan mit 10 ccm Isoamylnitrit und HCl-Gas in der üblichen Weise oxydiert und aufgearbeitet. Ausbeute an Tetrazoliumsalz 3,1 g, 56% d. Th.

Das gereinigte Tetrazoliumsalz kristallisiert in feinen, weißen Nädelchen und schmilzt bei 236°.

$C_{20}H_{12}N_5SBr_2Cl$ (549,5) Ber. C 43,68 H 2,20 N 12,75
Gef. » 43,51 » 2,34 » 12,34

N,N'-Di-phenyl-C-(β-benzoxazolyl)-vinyl-formazan

3,84 g α-Keto-δ-benzoxazolyl-γ,δ-pentensäureester wurden mit der Diazoniumsalzlösung aus 3,0 g dest. Anilin gekuppelt. Die Ausbeute betrug 9,0 g. Es wurde aus Pyridin umkristallisiert. Die reine Substanz stellt tiefviolette Kristalle vom Schmp. 148° dar. Mit konz. Schwefelsäure grüne Halochromie.

$C_{22}H_{17}N_5O$ (367,3) Ber. N 19,07 Gef. N 18,89

N,N'-Di-(p-bromphenyl)-C-(β-benzthiazolyl)vinyl-formazan

2-Propenyl-benzthiazol. 12,6 g Zinksalz des o-Amino-thiophenols wurden mit 27,2 g Crotonsäureanhydrid zum leichten Sieden erhitzt. Die gebildete Crotonsäure wurde nach 1 Stunde bis 200° abdestilliert und anschließend die Destillation i. V. fortgesetzt. Die Destillate wurden vereinigt, mit Äther verdünnt und zur Entfernung der Crotonsäure mit 180 ccm 2n-Natronlauge portionsweise durchgeschüttelt. Das gebildete Propenyl-benzthiazol geht zwischen 146—148°/12 über. Die Ausbeute beträgt 9,9 g; 71% d. Th.

α-Keto-δ-benzthiazolyl-γ,δ-pentensäureester

α-Keto-δ-benzthiazolyl-γ,δ-pentensäureester. Zu einer Alkoholatlösung aus 7,8 g Kalium, 50 ccm abs. Äther und 36 ccm abs. Alkohol gibt man unter Eiskühlung 14,6 g dest. Oxalsäure-diäthylester und 20 Min. später 15,9 g 2-Propenyl-benzthiazol. Die Lösung färbt sich blutrot unter gleichzeitiger Abscheidung des ziegelroten Kaliumsalzes. Zur vollständigen Abscheidung des Salzes läßt man das Gemisch einige Tage im Kühlschrank stehen. Das Kaliumsalz wird abgesaugt, mit 2n-Essigsäure gut verrieben. Der Ester scheidet sich als goldgelbes Pulver ab. Das Rohprodukt kann sofort weiterverarbeitet werden.

Kupplung mit p-Bromanilin

4,11 g des Esters werden, wie mehrfach beschrieben, mit der Diazoniumsalzlösung aus 5,16 g p-Bromanilin gekuppelt. Aus Xylol kristallisiert das Formazan in tiefvioletten Nadeln vom Schmp. 203°. Die Ausbeute beträgt 3,7 g, 46,2% d. Th.

$C_{22}H_{15}N_5SBr_2$ (541,3) Ber. N 12,94 Gef. N 12,86

N,N'-(Di-p-chlor-phenyl)-C-(3-methyl-chinoxalyl(2)-formazan

1,83 g 3-Methyl-chinoxalyl(2)-acetonitril werden in 150 ccm Äthanol und 5 ccm konz. Ammoniak gelöst und bei —3° unter gutem Rühren langsam mit einer Diazoniumsalzlösung aus 1,27 g p-Chloranilin, gelöst in 20 ccm Wasser und 2,5 ccm konz. Salzsäure, und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser, vermischt. Der gebildete Farbstoff wird nach 24 Stunden abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus Pyridin/Wasser kristallisiert er in mikrokristallinen zitronengelben Nadeln vom Schmp. 240° aus. Die Ausbeute beträgt 1,9 g. Mit konz. Schwefelsäure blaue Halochromie.

$C_{22}H_{16}N_6Cl_2$ (431,1) Ber. N 19,50 Gef. N 19,68

Beim Eindampfen des wäßrigen Filtrates nach Abtrennung des gebildeten Formazans konnten wir Harnstoff isolieren, der bei der aminolytischen Abspaltung der Cyan-Gruppe entstanden war.

p-Brom-phenylhydrazon des Benzthiazolyl-glyoxylsäure-nitrils

0,87 g Benzthiazolyl-acetonitril werden in 50 ccm Methanol, 11 ccm konz. Ammoniak und 30 ccm Wasser gelöst. Innerhalb 30 Min. läßt man die Diazoniumsalzlösung aus 0,85 g p-Brom-anilin, 25 ccm Wasser, 1,3 ccm konz. HCl und 0,35 g Natriumnitrit eintropfen. Nach dreistündigem Stehen im Eisschrank werden die gebildeten Kristalle abfiltriert. Aus Methanol/Aktivkohle werden goldfarbene, glänzende Kristallbüschel vom Schmp. 169° erhalten. Ausbeute 1,2 g.

$C_{15}H_9N_4SBr$ (357,0) Ber. N 15,96 Gef. N 16,07

Über Formazyl-Verbindungen III

Neue Carbo- und heterocyclische Mono- und Di-formazane

Von *Walter Ried, Heinrich Gick* und *Georg Oertel**)

Bei unseren Bemühungen[1]), für biochemische Untersuchungen Formazyl-Verbindungen mit blauer Lösungsfarbe aufzufinden, stellten wir eine große Zahl neuer Mono- und Di-formazane mit heterocyclischen Ringen her, die wir in die entsprechenden Tetrazolium-Salze überführen konnten.

I. Formazane mit einem Hetero-Ring

a) Am C_5 heterocyclisch substituierte Formazane erhielten wir durch Kupplung der Aryl-hydrazone heterocyclischer Aldehyde mit diazotierten aromatischen Mono- oder Di-aminen.

b) Am N_3 heterocyclisch substituierte Formazane entstanden bei Kupplung von Aryliden-pyridyl-(2)- bzw. chinolyl(2)-hydrazonen mit aromatischen Mono- oder Di-aminen.

c) Am N_2 heterocyclisch substituierte Formazane bildeten sich bei der Umsetzung von Aryliden-aryl-hydrazonen mit diazotierten heterocyclischen Aminen.

II. Formazane mit zwei Hetero-Ringen (C_5,N_3)

erhielten wir bei der Kupplung der Pyridyl(2)- bzw. Chinolyl(2)-hydrazone heterocyclischer Aldehyde mit diazotierten aromatischen Mono- oder Di-aminen.

III. Formazane, die ausschließlich heterocyclische Substituenten tragen,

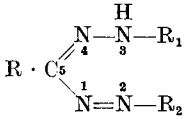
entstanden bei der Kupplung von Chinolyl(2)-hydrazonen heterocyclischer Aldehyde mit diazotierten heterocyclischen Aminen.

---

*) Heinrich Gick u. Georg Oertel, Dissertation, Frankfurt (Main) **1953**.

[1]) Walter Ried u. Heinrich Gick, I. Mitt., Liebigs Ann. Chem. **581**, 16 (1953).

Mono-formazane

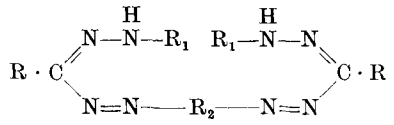


Tab. 1

	R	R_1	R_2	Schmp. (Formazan)		Schmp. (Tetr. salz)	
I a)	Thienyl(2)-	Phenyl	m-Trifluor-methyl-phenyl-	128°	I*)	223°	II
b)	Phenyl-	Pyridyl(2)-	p-Chlor-phenyl-	108°	III	113°	IV
	o-Oxy-phenyl-	»	»	194°	V	248°	VI
	o-Nitro-phenyl-	»	»	146°	VII	181°	VIII
	o-Chlor-phenyl-	»	»	105°	IX	184°	X
	p-Methoxy-phenyl-	»	»	145°	XI	165°	XII
	Phenyl-	Chinolyl(2)-	»	176°	XIII	204°	XIV
	o-Oxy-phenyl-	»	»	179°	XV	211°	XVI
	o-Nitro-phenyl-	»	»	188°	XVII	203°	XVIII
	o-Chlor-phenyl-	»	»	150°	XIX	220°	XX
	p-Methoxy-phenyl-	»	»	172°	XXI	215°	XXII
c)	Phenyl-	Phenyl-	Chinolyl(6)-	174°	XXIII	133,5	(Pikr.)
	»	»	Chinolyl(7)-	168°	XXIV	192°	»
	»	»	Chinaldyl(3)-	211°	XXV	—	
	»	»	6-Äthoxy-chinolyl(5)-	146°	XXVI	—	
	»	»	Thiazolyl(2)-	159°	XXVII	—	
	»	»	Dehydro-thio-p-toluidin-	197°	XXVIII	202°	(Pikr.)
II	Furyl(2)-	Pyridyl(2)-	p-Chlor-phenyl-	114°	XXIX	—	
	Pyridyl(4)-	»	»	149°	XXX	144—146°	XXXI
	Furyl(2)-	Chinolyl(2)-	»	108°	XXXII	205°	XXXIII
	Pyridyl(2)-	»	»	82°	XXXIV	223°	XXXV
	Pyridyl(4)-	»	»	208°	XXXVI	98°	XXXVII
III	Pyridyl(2)-	Chinolyl(2)-	Chinolyl(6)-	103°	XXXVIII	204°	XIL
	Pyridyl(4)-	»	»	221°	XL	94—96°	XLI

*) Die römischen Zahlen hinter den Schmelzpunkten beziehen sich auf die Nummern im Versuchsteil.

Di-formazane



Tab. 2

	R	R_1	R_2	Schmp. (Formazan)		Schmp. (Tetr. Salz)	
I a)	Furyl(2)-	Phenyl-	p-(Di-o-methoxy)-diphenylenyl-	223°	XLII	168—170°	XLIII
	Pyridyl(2)-	»	»	216°	XLIV	239°	XLV
	Pyridyl(4)-	»	»	272—274°	XLVa	203—205°	XLVI
	Thienyl(2)-	»	»	230°	XLVII	240°	XLVIII
	Thionaphtenyl(2)-	»	»	248°	XLIX	211°	L
	Benzthiazolyl(2)-	»	»	226°	LI	—	
	Thienyl(2)-	Phenyl-	Diphenylenyl-	233°	LII	—	
b)	Phenyl-	Pyridyl(2)-	p-(Di-o-methoxy)-diphenylenyl-	218°	LIII	223°	LIV
	o-Nitro-phenyl-	»	»	205°	LV	204°	LVI
	o-Chlor-phenyl-	»	»	187°	LVII	213°	LVIII
	Phenyl-	Chinolyl(2)-	»	153°	LIX	223°	LX
	o-Nitro-phenyl-	»	»	203°	LXI	174°	LXII
	o-Chlor-phenyl-	»	»	161°	LXIII	182°	LXIV
II	Furyl(2)-	Pyridyl(2)-	»	200°	LXV	—	
	Pyridyl(2)-	»	»	214°	LXVI	202°	LXVII
	Pyridyl(4)	»	»	217°	LXVIII	173°	LXIX
	Thionaphtenyl(2)-	»	»	241°	LXX	196—198°	LXXI
	Furyl(2)-	Chinolyl(2)-	»	222°	LXXII	—	

Die Versuchsergebnisse geben einen schönen Überblick über die Zusammenhänge von Substitution und Farbe bei den Formazyl-Verbindungen.

Mono-formazane, ganz gleich ob sie sich von Phenyl-, Pyridyl-, oder Chinolyl-hydrazonen aromatischer oder heterocyclischer Aldehyde durch Kupplung mit Diazoniumsalzen aromatischer oder heterocyclischer Amine ableiten, besitzen stets rote Lösungsfarben, die je nach Substitution nur graduelle Unterschiede aufweisen.

Di-formazane besitzen im allgemeinen ebenfalls rote, nach tieferen Tönen verschobene Lösungsfarben. Blaue Di-formazane entstehen nur bei der Verwendung von o-Dianisidin als Kupplungsbase im Verein mit Phenyl-hydrazonen heterocyclischer oder aromatischer Aldehyde, die einen positivierenden Substituenten (OCH_3, OH) tragen. Ersetzt man die Phenyl-hydrazone durch die Pyridyl-, oder Chinolylhydrazone, so erhält man wiederum rote Di-formazane; den gleichen Effekt bewirken negativierende Substituenten (NO_2, Halogen) in der Aldehyd-Komponente, sowie der Ersatz von o-Dianisidin durch andere Di-amine (Benzidin, p-Phenylen-diamin).

Die Dehydrierung zu Tetrazoliumsalzen erfolgte durch Einwirkung von Iso-amyl-nitrit auf die Formazane in Eisessiglösung.

Für die Überlassung von Chemikalien danken wir herzlich den Herren Prof. Dr. G. Ehrhart, Dr. H. Greune von den Farbwerken Höchst, sowie Herrn Dr. W. Seidenfaden, Naphtolchemie, Offenbach/Main.

Beschreibung der Versuche

N-(m-Trifluormethyl-phenyl)-N'-phenyl-C-thienyl-formazan (I)

4,04 g Thiophenaldehyd[2])-phenylhydrazon werden in 50 ccm Äthanol und 10 ccm Pyridin klar gelöst und 5 g wasserfreies Natriumacetat in 100 g Methanol hinzugegeben. Die Lösung wird auf 0° abgekühlt.

3,22 g m-Aminobenzotrifluorid werden in 20 ccm Wasser und 5 ccm Salzsäure gelöst und wie üblich mit 1,4 g Natriumnitrit diazotiert.

Beide Lösungen werden bei 0° gekuppelt. Die Lösung wird tief dunkelrot. Nach 24-stündigem Stehen im Eisschrank wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, gewaschen und i. V. getrocknet.

Weinrote Nadeln, Schmp. 128°. Ausbeute 4,3 g. Löslich in organischen Lösungsmitteln.

$C_{18}H_{13}N_4F_3S$ (374,3)	Ber.	C 57,75	H 3,48	N 14,97
	Gef.	» 57,65	» 3,66	» 15,05

2-(m-Trifluormethyl-phenyl)-3-phenyl-5-thienyl-tetrazolium-acetat (II)

400 mg der Verbindung I werden in 40 ccm Eisessig und 4 ccm Isoamylnitrit 3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Schon nach kurzer Zeit ist die anfangs tiefrote Farblösung hellgelb geworden. Das Lösungsmittel wird i. V. abgedampft. Es hinterbleibt ein zähflüssiges, dunkelbraunes, bald erstarrendes Öl, welches in 20 ccm Methanol aufgenommen wird. Es wird kurze Zeit mit Aktivkohle am Rückfluß gereinigt, filtriert und mit abs. Äther, den man in kleinen Portionen

[2]) Hergestellt nach Org. Syntheses **31**, Seite 108.

zusetzt, das Salz zur Kristallisation gebracht. Nach nochmaliger Kristallisation aus Äthanol/Äther erhält man schwachgelbe Kristallnadeln, welche sich gut in Wasser lösen. Schmp. 223°. Ausbeute 280 mg.

$C_{20}H_{15}N_4F_3O_2S$ (432,3) Ber. N 12,96 Gef. N 13,12

N-(p-Chlor-phenyl)-N'-pyridyl(2)-C-phenyl-formazan (III)

Analog zu I aus 2 g Benzal-pyridyl(2)-hydrazon[3]) in 50 ccm Methanol und 30 ccm Pyridin und 2,5 g Natriumacetat in 25 ccm Methanol, sowie einer Diazoniumsalzlösung aus 1,27 g p-Chloranilin in 2,5 ccm konz. Salzsäure und 20 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Methanol.

Schwarzrote verfilzte Nadeln. Schmp. 108°. Ausbeute 0,8 g. Löslich in Chloroform, Pyridin, Äthanol.

$C_{18}H_{14}N_5Cl$ (335,8) Ber. N 20,86 Gef. N 20,88

Tetrazolium-acetat (IV). Aus 0,4 g III in 30 ccm Eisessig und 2 ccm Isoamylnitrit. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

Gelbes feinkristallines Pulver. Schmp. 113°. Ausbeute 0,3 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{20}H_{16}O_2N_5Cl$ (393,8) Ber. C 61,00 H 4,05 N 17,79
Gef. » 61,26 » 4,11 » 17,95

N-[p-Chlor-phenyl]N'-pyridyl(2)-C-(o-oxy-phenyl)-formazan (V)

Aus 0,7 g Salicylal-pyridyl(2)-hydrazon in 40 ccm Methanol und 10 ccm Pyridin und einer Diazoniumsalzlösung aus 0,42 g p-Chloranilin in 0,8 ccm konz. Salzsäure, 10 ccm Wasser und 0,25 g Natriumnitrit in 5 ccm Wasser bei gleichzeitigem Zutropfen einer Lösung von 0,8 g Natriumacetat in 10 ccm Methanol. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Braunrote Kristalle. Schmp. 194°. Ausbeute 0,5 g. Löslich in Pyridin, Chloroform.

$C_{18}H_{14}ON_5Cl$ (351,8) Ber. N 19,91 Gef. N 20,02

Tetrazolium-acetat (VI). Aus 0,4 g V in 30 ccm Eisessig und 2 ccm Isoamylnitrit. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

Gelbes Pulver. Schmp. 248°. Ausbeute 0,3 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{20}H_{16}O_3N_5Cl$ (409,8) Ber. N 17,09 Gef. N 17,31

N-(p-Chlor-phenyl)-N'-pyridyl(2)-C-(o-nitro-phenyl)-formazan (VII)

Aus 2,4 g o-Nitro-benzal-pyridyl(2)-hydrazon in 200 ccm, Äthanol, 200 ccm Pyridin und 2,5 g Natriumacetat in 15 ccm Methanol, sowie einer Diazoniumsalzlösung aus 1,27 g p-Chlor-anilin in 2,5 ccm konz. Salzsäure, 10 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser bei —3°. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Schwarze Nadeln. Schmp. 146°. Ausbeute 0,8 g. Löslich in Pyridin, Chloroform.

$C_{18}H_{13}O_2N_6Cl$ (380,8) Ber. N 22,07 Gef. N 22,14

Tetrazolium-acetat (VIII). Aus 0,2 g VII und 1 ccm Isoamylnitrit in 20 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Äther/Aktivkohle.

Schwach gelbliche Kristalle. Schmp. 181°. Ausbeute 0,1 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{20}H_{15}O_4N_6Cl$ (438,8) Ber. N 19,16 Gef. N 19,23

[3]) Pyridyl(2)-hydrazin, hergestellt nach R. Fargher u. R. Furness, J. chem. Soc. [London] **107**, 688 (1915); A. Tschitschibabin u. B. Rasorenow, J. russ. physik.-chem. Ges. **44**, 1236 (1915), ref. C **1916**, II, 16.

N-(p-Chlor-phenyl)-N'-pyridyl(2)-C-(o-chlor-phenyl)-formazan (IX)

Aus 2,3 g o-Chlor-benzal-pyridyl(2)-hydrazon in 150 ccm Dioxan, 2,5 g Natriumacetat in 25 ccm Methanol und einer Diazoniumsalzlösung aus 1,27 g p-Chlor-anilin in 2,5 ccm konz. Salzsäure, 15 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser bei —3°. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Tiefrote, glänzende Kristalle. Schmp. 105°. Ausbeute 0,9 g. Löslich in Chloroform, Pyridin.

$C_{18}H_{15}N_5Cl_2$ (370,2) Ber. N 18,92 Gef. N 18,99

Tetrazolium-acetat (X). Aus 0,2 g IX und 1 ccm Isoamylnitrit in 20 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Wasser/Aktivkohle.

Farblose Kristalle. Schmp. 184°. Ausbeute 0,1 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{20}H_{15}O_2N_5Cl_2$ (428,3) Ber. N 16,36 Gef. N 16,51

N-(p-Chlor-phenyl)-N'-pyridyl(2)-C-(p-methoxy-phenyl)-formazan (XI)

Aus 2,3 g Anisal-pyridyl(2)-hydrazon und 2,5 g Natriumacetat in 30 ccm Pyridin und 50 ccm Methanol, und einer Diazoniumsalzlösung aus 1,27 g p-Chloranilin in 2,5 ccm konz. Salzsäure, 20 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser bei —5°. Umkristallisieren aus Methanol.

Rotbraune, verfilzte Nädelchen. Schmp. 145°. Ausbeute 1,6 g. Löslich in Aceton, Äthanol.

$C_{19}H_{16}ON_5Cl$ (365,8) Ber. N 19,15 Gef. N 19,23

Tetrazolium-acetat (XII). Aus 0,5 g XI und 2 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

Farblose Kristalle. Schmp. 165°. Ausbeute 0,5 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{21}H_{18}O_3N_5Cl$ (423,9) Ber. N 16,52 Gef. N 16,65

N-(p-Chlor-phenyl)-N'-chinolyl(2)-C-phenyl-formazan (XIII)

Aus 2,47 g Benzal-chinolyl(2)-hydrazon[4]) und 2,5 g Natriumacetat in 200 ccm Methanol und einer Diazoniumsalzlösung aus 1,27 g p-Chloranilin in 2,5 ccm konz. Salzsäure, 20 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser, bei —5°. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Schwarzrote Nadeln mit grünem Oberflächenglanz. Schmp. 176°. Ausbeute 1,8 g. Löslich in Pyridin, Chloroform, Äthanol.

$C_{22}H_{16}N_5Cl$ (385,8) Ber. N 18,15 Gef. N 17,75

Tetrazolium-acetat (XIV). Aus 0,2 g XIII und 1 ccm Isoamylnitrit in 20 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 204°. Ausbeute 0,2 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{24}H_{18}O_2N_5Cl$ (443,9) Ber. C 64,93 H 4,09 N 15,33
Gef. » 65,20 » 4,02 » 15,21

N-(p-Chlor-phenyl)-N'-chinolyl(2)-C-(o-oxy-phenyl)-formazan (XV)

Aus 2,1 g Salicylal-chinolyl(2)-hydrazon in 150 ccm Äthanol, 2,1 g Natriumacetat in 20 ccm Methanol und einer Diazoniumsalzlösung aus 1,1 g p-Chloranilin in 2,1 ccm konz. Salzsäure, 10 ccm Wasser und 0,6 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser bei —3°. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Schwarzrote Nadeln. Schmp. 179°. Ausbeute 1,1 g. Löslich in Aceton, Äthanol.

$C_{22}H_{16}ON_5Cl$ (401,8) Ber. N 17,43 Gef. N 17,16

[4]) Chinolyl(2)-hydrazin hergestellt nach W. Perkin u. R. Robinson, J. Chem. Soc. [London] **103**, 1978 (1913).

Tetrazolium-acetat (XVI). Aus 0,4 g XV und 2 ccm Isoamylnitrit in 30 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

Gelbe Kristalle. Schmp. 211°. Ausbeute 0,2 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{24}H_{18}O_3N_5Cl$ (459,9) Ber. N 15,23 Gef. N 15,07

N-(p-Chlor-phenyl)-N'-chinolyl(2)-C-(o-nitro-phenyl)-formazan (XVII)

Aus 2,9 g o-Nitro-benzal-chinolyl(2)-hydrazon und 2,5 g Natriumacetat in 100 ccm Methanol und 25 ccm Pyridin, sowie einer Diazoniumsalzlösung aus 1,27 g p-Chlor-anilin in 2,5 ccm konz. Salzsäure, 10 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser, bei —2°. Umkristallisieren aus Methanol.

Rote Kristallblättchen mit grünem Oberflächenglanz. Schmp. 188°. Ausbeute 2,1 g. Löslich in Äthanol, Methanol.

$C_{22}H_{15}O_2N_6Cl$ (430,8) Ber. N 19,51 Gef. N 19,26

Tetrazolium-acetat (XVIII). Aus 0,5 g XVII und 2,5 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

Gelbliche Kristalle. Schmp. 203°. Ausbeute 0,4 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{24}H_{17}O_4N_6Cl$ (488,9) Ber. N 17,19 Gef. N 16,88

N-(p-Chlor-phenyl)-N'-chinolyl(2)-C-(o-chlor-phenyl)-formazan (XIX)

Aus 2,8 g o-Chlor-benzal-chinolyl(2)-hydrazon und 2,5 g Natriumacetat in 250 ccm Äthanol und einer Diazoniumsalzlösung aus 1,27 g p-Chlor-anilin in 2,5 ccm konz. Salzsäure, 20 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser, bei —5°. Umkristallisieren aus Äthanol.

Orangerote Kristalle. Schmp. 150°. Ausbeute 0,9 g. Löslich in Äthanol, Aceton.

$C_{22}H_{15}N_5Cl_2$ (420,3) Ber. N 16,66 Gef. N 16,80

Tetrazolium-acetat (XX). Aus 0,2 g XIX und 1 ccm Isoamylnitrit in 20 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

Gelbliche Kristalle. Schmp. 220°. Ausbeute 0,2 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{24}H_{17}O_2N_5Cl_2$ (478,3) Ber. N 14,64 Gef. N 14,94

N-(p-Chlor-phenyl)-N'-chinolyl(2)-C-(p-methoxy-phenyl)-formazan (XXI)

Aus 2,77 g Anisal-chinolyl(2)-hydrazon in 70 ccm Aceton, 2,5 g Natriumacetat in 25 ccm Methanol und einer Diazoniumsalzlösung aus 1,27 g p-Chlor-anilin in 2,5 ccm konz. Salzsäure, 20 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Schwarzrote Kristalle mit grünem Oberflächenglanz. Schmp. 172°. Ausbeute 1,2 g. Löslich in Pyridin, Aceton.

$C_{23}H_{18}ON_5Cl$ (415,9) Ber. N 16,84 Gef. N 16,80

Tetrazolium-acetat (XXII). Aus 0,4 g XXI und 2 ccm Isoamylnitrit in 30 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Wasser.

Gelbliches Pulver. Schmp. 215°. Ausbeute 0,4 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{25}H_{20}O_3N_5Cl$ (473,9) Ber. N 14,78 Gef. N 14,52

N-Chinolyl(6)-N',C-diphenyl-formazan (XXIII)

Aus 14 g Benzaldehyd-phenylhydrazon und 15 g Natriumacetat in 30 ccm Pyridin und 600 ccm Methanol und einer Diazoniumsalzlösung aus 10 g 6-Amino-chinolin in 50 ccm Wasser und 30 ccm konz. Salzsäure sowie 4,2 g Natriumnitrit in 50 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Aceton/Wasser.

Schwarzgrüne glänzende Nädelchen. Schmp. 174°. Ausbeute 12 g. Löslich in Aceton, Chloroform, Pyridin.

$C_{22}H_{17}N_5$ (351,0) Ber. N 19,94 Gef. N 19,68

Tetrazolium-pikrat (XXIIIa). Aus 1,7 g XXIII in 50 ccm Chloroform, 1 g Isoamylnitrit und Salzsäuregas. Die entfärbte Lösung wird eingeengt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit wäßriger Pikrinsäure versetzt. Das Rohprikrat wird aus Methanol in kanariengelben Nädelchen erhalten. Schmp. 133,5°.

$C_{22}H_{16}N_5 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (579,6) Ber. N 19,33 Gef. N 19,42

N-Chinolyl(7)-N',C-diphenyl-formazan (XXIV)

Aus 3,6 g Benzaldehyd-phenylhydrazon, 4 g Natriumacetat in 30 ccm Pyridin und 160 ccm Methanol, sowie einer Diazoniumsalzlösung aus 2,8 g 7-Amino-chinolin in 100 ccm Wasser, 8 ccm konz. Salzsäure und 1,2 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Unkristallisieren aus Aceton/Wasser. Dunkelrote Nädelchen. Löslich in Aceton, Pyridin. Schmp. 168°.

$C_{22}H_{17}N_5$ (351,3) Ber. N 19,94 Gef. N 19,76

Tetrazolium-pikrat (XXIVa). Aus 3,15 g XXIV in 100 ccm Chloroform und 2,5 g Isoamylnitrit mit Salzsäuregas. Aufarbeiten wie unter XXIIIa beschrieben. Umkristallisieren aus Methanol; gelbe Nädelchen vom Schmp. 190—192°.

$C_{22}H_{16}N_5 \cdot C_6H_3O_7$ (579,6) Ber. N 19,33 Gef. N 19,34

N-Chinaldyl(3)-N',C-diphenyl-formazan (XXV)

Aus 19,7 g Benzaldehyd-phenylhydrazon, 21 g krist. Natriumacetat in 50 ccm Pyridin und 750 ccm Methanol, sowie einer Diazoniumsalzlösung aus 15,8 g 3-Amino-chinaldin in 75 ccm Wasser, 40 ccm konz. Salzsäure und 7 g Natriumnitrit in 70 ccm Wasser. Zur Reinigung wird das Rohprodukt mit Essigester aus der Hülse extrahiert.

Schwarzrote Nädelchen vom Schmp. 211°. Löslich in Pyridin, Aceton.

$C_{23}H_{19}N_5$ (365,3) Ber. N 19,17 Gef. N 19,27

N-(6-Äthoxy-chinolyl(2))-N',C-diphenyl-formazan (XXVI)

Aus 6,6 g 5-Amino-6-äthoxy-chinolin-chlorhydrat in 50 ccm Wasser, 20 ccm konz. Salzsäure und 2,3 g Natriumnitrit in 25 ccm Wasser, sowie einer Lösung von 6,6 g Benzaldehyd-phenylhydrazon in 17 ccm Pyridin, 7 g krist. Natriumacetat und 350 ccm Methanol. Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser.

Blauschwarze Nädelchen vom Schmp. 145—146°.

$C_{24}H_{21}N_5$ (379,2) Ber. N 18,49 Gef. N 18,28

N-Thiazolyl(2)-N',C-diphenyl-formazan (XXVII)

Aus 19,6 g Benzaldehyd-phenylhydrazon, 20 g krist. Natriumacetat in 50 ccm Pyridin, 800 ccm Wasser, sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 10 g Amino-thiazol in 100 ccm Wasser und 30 ccm konz. Salzsäure und 7 g Natriumnitrit in 30 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Aceton/Wasser oder Pyridin/Wasser.

Schwarze, glitzernde Nädelchen vom Schmp. 158—159°.

$C_{16}H_{13}N_5S$ (307,2) Ber. N 22,80 Gef. N 22,68

N-(Dehydro-thio-p-toluidyl)-N',C-diphenyl-formazan (XXVIII)

Aus 4,9 g Benzaldehyd-phenylhydrazon, 5,5 g krist. Natriumacetat in 15 ccm Pyridin und 200 ccm Methanol, sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 6,0 g

Dehydro-thio-p-toluidin in 40 ccm Wasser, 10 ccm Salzsäure und 1,8 g Natriumnitrit in 15 ccm Wasser. Umkristallisieren aus wenig siedendem Pyridin unter Zusatz von einigen Tropfen siedendem Wasser.

Mikrokristalline, tiefviolette Nädelchen vom Schmp. 197°.

$C_{27}H_{21}N_5S$ (447,3) Ber. N 15,66 Gef. N 15,74

Tetrazolium-pikrat (XXVIIIa). Aus 2,3 g XXVIII in 100 ccm Eisessig mit 3 g Isoamylnitrit. Erwärmen auf 50°. Nach Entfärbung der Lösung Eisessig i. V. abziehen. Rückstand mit Wasser aufnehmen und mit Pikrinsäure fällen. Umkristallisieren aus Chloroform. Gelbe Nädelchen vom Schmp. 200—202°.

$C_{27}H_{20}N_5S \cdot C_6H_3N_3O_7$ (675,3) Ber. N 16,58 Gef. N 16,80

N-(p-Chlor-phenyl)-N'-pyridyl(2)-C-furyl-formazan (XXIX)

Aus 1,87 g Furfurol-pyridyl(2)-hydrazon und 2,5 g Natriumacetat in 100 ccm Äthylalkohol und 10 ccm Pyridin sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 1,27 g p-Chlor-anilin in 10 ccm Wasser, 2,5 ccm konz. Salzsäure und 0,7 g Natriumnitrit in 5 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Methanol/Wasser.

Rote, verfilzte Nadeln. Schmp. 114°. Ausbeute 2,1 g. Löslich in Aklohol, Aceton, Pyridin.

$C_{16}H_{12}N_5OCl$ (325,7) Ber. N 21,51 Gef. N 21,29

N-(p-Chlor-phenyl)-N'-pyridyl(2)-C-pyridyl(4)-formazan (XXX)

Aus 1,97 g Pyridin(4)-aldehyd-pyridyl(2)-hydrazon und 2,5 g Natriumacetat in 100 ccm Äthanol sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 1,27 g p-Chlor-anilin in 2,5 ccm konz. Salzsäure, 10 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Methanol/Wasser.

Rotbraune, verfilzte Nadeln. Schmp. 149°. Ausbeute 2,0 g. Löslich in Alkohol, Pyridin.

$C_{17}H_{13}N_6Cl$ (336,7) Ber. N 24,97 Gef. N 25,12

Tetrazoliumacetat (XXXI). Aus 200 mg XXX und 2 ccm Isoamylnitrit in 35 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Äthanol/Äther.

Farblose Nadeln. Schmp. 144—146°. Ausbeute 80 mg. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{19}H_{15}N_6O_2Cl$ (394,7) Ber. N 21,29 Gef. N 21,43

N-(p-Chlor-phenyl)-N'-chinolyl(2)-C-furyl-formazan (XXXII)

Aus 2,3 g Furfurol-chinolyl(2)-hydrazon und 2,5 g Natriumacetat in 50 ccm Methanol sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 1,27 g p-Chlor-anilin in 2,5 ccm konz. Salzsäure, 10 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser.

Dunkelrote, verfilzte Nadeln. Schmp. 108°. Ausbeute 2,3 g. Löslich in Alkohol, Pyridin.

$C_{20}H_{14}N_5OCl$ (375,7) Ber. N 18,64 Gef. N 18,43

Tetrazolium-acetat (XXXIII). Aus 200 mg XXXII und 2 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Äthanol/Äther/Aktivkohle.

Hellgelbe, verfilzte Nadeln. Schmp. 205°. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{22}H_{16}N_5O_3Cl$ (433,8) Ber. N 16,15 Gef. 16,09

N-(p-Chlor-phenyl)-N'-chinolyl(2)-C-pyridyl(2)-formazan (XXXIV)

Aus 2,48 g Pyridin(2)-aldehyd-chinolyl(2)-hydrazon und 2,5 g Natrium-acetat in 150 ccm Äthanol sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 1,27 g p-Chlor-anilin

in 2,5 ccm konz. Salzsäure, 10 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 40 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Methanol.

Rote Nadeln. Schmp. 82°. Ausbeute 3,2 g. Löslich in Alkohol, Pyridin.

$C_{21}H_{15}N_6Cl$ (386,8)	Ber. C 65,28	H 3,88	N 21,73
	Gef. » 65,34	» 4,02	» 21,74

Tetrazolium-acetat (XXXV). Aus 0,4 g XXXIV und 4 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Äther/Aktivkohle.

Farblose Kristalle. Schmp. 223°. Ausbeute 0,2 g. Löslich in Wasser, Methanol.

$C_{23}H_{17}N_6O_2Cl$ (444,8) Ber. N 18,89 Gef. N 19,07

N-(p-Chlor-phenyl)-N'-chinolyl(2)-C-pyridyl(4)-formazan (XXXVI)

Aus 2,48 g Pyridin(4)-aldehyd-chinolyl(2)-hydrazon und 2,5 g Natriumacetat in 120 ccm Äthanol und 20 ccm Pyridin sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 1,27 g p-Chlor-anilin in 2,5 ccm konz. Salzsäure, 10 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Pyridin.

Rote Nadeln. Schmp. 208°. Ausbeute 3 g. Löslich in Pyridin, Chloroform.

$C_{21}H_{15}N_6Cl$ (386,8) Ber. N 21,73 Gef. N 21,84

Tetrazolium-acetat (XXXVII). Aus 400 mg XXXVI und 4 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

Schwach gelbe, verfilzte Nadeln. Schmp. 98°. Ausbeute 200 mg.

$C_{23}H_{17}N_6O_2Cl$ (444,8) Ber. N 18,89 Gef. N 19,14

N-Chinolyl(6)-N'-chinolyl(2)-C-pyridyl(2)-formazan (XXXVIII)

Aus 2,2 g Pyridin(2)aldehyd-chinolyl(2)-hydrazon und 2,5 g Natriumacetat in 150 ccm Methanol sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 1,3 g 6-Amino-chinolin in 2,5 ccm konz. Salzsäure, 10 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Methanol.

Rote Nadeln. Schmp. 103°. Ausbeute 1,2 g. Löslich in Äthanol/Pyridin.

$C_{24}H_{17}N_7$ (403,3)	Ber. C 71,43	H 4,22	N 24,31
	Gef. » 71,21	» 4,38	» 24,18

Tetrazolium-acetat (XIL). Aus 0,2 g XXXVIII und 2 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Äthanol/Äther.

Schwachgelbe Kristalle. Schmp. 204°. Ausbeute 100 mg. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{26}H_{19}N_7O_2$ (461,3) Ber. N 21,26 Gef. N 21,38

N-Chinolyl(6)-N'-chinolyl(2)-C-pyridyl(4)-formazan (XL)

Aus 4,03 g Pyridin(4)-aldehyd-chinolyl(2)-hydrazon und 2,5 g Natriumacetat in 150 ccm Äthanol sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 1,44 g 6-Amino-chinolin in 2,5 ccm konz. Salzsäure, 10 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Methanol.

Rote, verfilzte Nadeln. Schmp. 221°. Löslich in Alkohol, Pyridin.

$C_{24}H_{17}N_7$ (403,3) Ber. N 24,31 Gef. N 24,13

Tetrazolium-acetat (XLI). Aus 200 mg XL und 2 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Äthanol/Äther.

Gelbe Kristalle. Schmp. 94—96°. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{26}H_{19}N_7O_2$ (461,3) Ber. N 21,26 Gef. N 21,42

N,N'-p-(di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-diphenyl-C,C'-difuryl(2)-diformazan (XLII)

3,72 g Furfurol-phenyl-hydrazon werden in 20 ccm Pyridin gelöst. Hierzu gibt man bei 0° eine Lösung von 10 g Natriumacetat in 100 ccm Methanol sowie eine Diazoniumsalz-Lösung aus 2,5 g o-Dianisidin in 2 ccm Schwefelsäure (1,84), 10 ccm Wasser und 1,4 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Nach einigem Stehen in der Kälte filtriert man ab, trocknet und kristallisiert aus Pyridin/Wasser um.

Schwarze Kristalle mit gelblichem Oberflächenglanz. Schmp. 223°. Ausbeute 4,2 g. Löslich in Pyridin, Chloroform.

$C_{36}H_{30}O_4N_8$ (638,5)	Ber. C 67,71	H 4,70	N 17,55
	Gef. » 67,76	» 4,84	» 17,27

bis-Tetrazolium-acetat (XLIII). Aus 0,2 g XLII und 2 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Äthanol/Äther.

Schwachgelbe Kristalle. Schmp. 168—170°. Ausbeute 0,08 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{40}H_{34}O_8N_8$ (754,6)	Ber. N 14,84	Gef. N 14,65

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-diphenyl-C,C'-dipyridyl(2)-diformazan (XLIV)

Aus 1,97 g Pyridin(2)-aldehyd-phenylhydrazon und 2,5 g Natriumacetat in 50 ccm Äthanol und 25 ccm Methanol, sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 1,25 g o-Dianisidin in 1 ccm konz. Schwefelsäure, 10 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Grüne Kristallnadeln. Schmp. 216°. Ausbeute 1 g. Löslich in Pyridin, Aceton.

$C_{38}H_{32}N_{10}O_2$ (660,6)	Ber. C 69,09	N 4,84	N 21,22
	Gef. » 69,18	» 4,96	» 21,41

bis-Tetrazolium-acetat (XLV). Aus 0,4 g XLIV und 4 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Äthanol/Äther.

Farblose Kristalle. Schmp. 239°. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{42}H_{36}N_{10}O_6$ (776,6)	Ber. N 18,04	Gef. N 18,12

N-N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-diphenyl-C,C'-dipyridyl(4)-diformazan (XLVa)

Aus 3,94 g Pyridin(4)-aldehyd-phenylhydrazon und 4 g Natrium-acetat in 100 ccm Äthanol und 100 ccm Methanol sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 2,5 g o-Dianisidin in 2 ccm konz. Schwefelsäure, 20 ccm Wasser und 1,4 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Grünschimmernde Kristallnadeln. Schmp. 272—274°. Löslich in Pyridin, Chloroform.

$C_{38}H_{32}N_{10}O_2$ (660,6)	Ber. C 69,09	H 4,84	N 21,22
	Gef. » 68,98	» 5,05	» 21,48

bis-Tetrazolium-acetat (XLVI). Aus 0,4 g XLV und 4 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

Schwachgelbe Kristalle. Schmp. 203—205°. Ausbeute 0,2 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{42}H_{36}N_{10}O_6$ (776,6)	Ber. N 18,04	Gef. N 18,22

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-diphenyl-C,C'-dithienyl(2)-diformazan (XLVII)

Aus 4,04 g Thiophen(2)-aldehyd-phenylhydrazon und 4 g Natriumacetat in 20 ccm Pyridin und 100 ccm Methanol, sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus

2,5 g o-Dianisidin in 2 ccm konz. Schwefelsäure, 10 ccm Wasser und 1,4 g Natriumnitrit in 20 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Pyridin.

Schwarze Kristalle mit goldenem Oberflächenglanz. Schmp. 230°. Ausbeute 3,6 g.

$C_{36}H_{30}N_8O_2S_2$ (670,6) Ber. C 64,47 H 4,48 N 16,69
Gef. » 64,47 » 4,78 » 16,57

bis-Tetrazolium-acetat (XLVIII). Aus 0,4 g XLVII und 4 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Äthanol/Äther.

Schwachgelbe Kristalle. Schmp. 240°. Ausbeute 0,32 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{40}H_{34}N_8O_2S_2$ (786,7) Ber. N 14,25 Gef. 14,12

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-diphenyl-C-C'-dithionaphthenyl(2)-di-formazan (XLIX)

Aus 2,52 g Thionaphthen(2)-aldehyd-phenylhydrazon und 2,00 g Natriumacetat in 100 ccm Äthanol und 50 ccm Methanol, sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 1,22 g o-Dianisidin in 1 ccm konz. Schwefelsäure, 10 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Pyridin.

Schwarze, goldglänzende Nadeln. Schmp. 248°. Ausbeute 2,2 g. Löslich in Aceton, Pyridin, Chloroform.

$C_{44}H_{34}N_8O_2S_2$ (770,7) Ber. C 68,57 H 4,41 N 14,54
Gef. » 68,46 » 4,47 » 14,57

bis-Tetrazolium-acetat (L). Aus 0,2 g XLIX und 2 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Äthanol/Äther.

Farblose Kristalle. Schmp. 211°. Ausbeute 0,12 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{48}H_{38}O_6N_8S_2$ (886,7) Ber. N 12,65 Gef. N 12,78

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-diphenyl-C,C'-dibenzthiazolyl(2)-di-formazan (LI)

Aus 5 g Benzthiazolyl(2)-aldehyd-phenylhydrazon[5]) vom Schmp. 205° in 50 ccm Pyridin und einer Diazoniumsalz-Lösung aus 2,5 g o-Dianisidin in 10 ccm Wasser und 2 ccm konz. Schwefelsäure, sowie 1,4 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Nach 12-stünd. Stehen wird das Rohprodukt abgesaugt. Ausbeute 10 g Löslich in Pyridin, Chloroform mit roter Farbe.

Aus Essigester schwarze Nadeln vom Schmp. 226°.

$C_{42}H_{32}N_{10}O_2$ (704,7) Ber. N 19,90 Gef. N 20,12

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-diphenyl-C,C'-di-thienyl-di-formazan (LII)

Aus 8,1 g Thiophenaldehyd-phenylhydrazon in 50 ccm Pyridin, 200 ccm Methanol und 8 g wasserfreiem Natriumacetat, sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 3,8 g Benzidin in 20 ccm Wasser und 2 ccm konz. Schwefelsäure und 2,8 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser.

Schwarze Nadeln mit goldenem Oberflächenglanz. Schmp. 233°. Löslich in Pyridin mit reinblauer Farbe. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser. Ausbeute 4 g (Rohprodukt).

$C_{34}H_{26}N_8S_2$ (610,3) Ber. N 18,36 Gef. N 18,45

[5]) Hergestellt nach W. Borsche u. W. Doeller, Liebigs Ann. Chem. **537**, 45 (1938).

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-dipyridyl(2)-C,C'-diphenyl-di-formazan (LIII)

Aus 2,8 g Benzal-pyridyl(2)-hydrazon in 100 ccm Äthanol, 3,3 g Natriumacetat in 30 ccm Methanol und einer Diazoniumsalz-Lösung aus 1,9 g o-Dianisidin in 1,5 ccm konz. Schwefelsäure, 20 ccm Wasser und 1,05 g Natriumnitrit. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Schwarze Nadeln mit grünem Oberflächenglanz. Schmp. 218°. Ausbeute 1,2 g. Löslich in Pyridin, Chloroform.

$C_{38}H_{32}O_2N_{10}$ (660,7) Ber. N 21,20 Gef. N 21,37

bis-Tetrazolium-acetat (LIV). Aus 0,5 g LIII und 4 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

Farblose bis gelbliche Kristalle. Schmp. 223°. Ausbeute 0,4 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{42}H_{36}O_6N_{10}$ (776,8) Ber. C 64,94 H 4,67 N 18,03
Gef. » 65,13 » 4,72 » 17,75

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-dipyridyl(2)-C,C'-di-(o-nitrophenyl)-di-formazan (LV)

Aus 1 g o-Nitro-benzal-pyridyl(2)-hydrazon und 1,5 g Natriumacetat in 100 ccm Pyridin und 250 ccm Äthanol, sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 0,5 g o-Dianisidin in 0,4 ccm konz. Schwefelsäure, 10 ccm Wasser und 0,28 g Natriumnitrit in 5 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Schwarze Nadeln. Schmp. 205°. Ausbeute 0,4 g. Löslich in Pyridin, Chloroform.

$C_{38}H_{30}O_6N_{12}$ (750,7) Ber. N 22,38 Gef. N 22,15

bis-Tetrazolium-acetat (LVI). Aus 0,2 g LV und 1,5 ccm Isoamylnitrit in 25 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

Schwach gelbliche Kristalle. Schmp. 204°. Ausbeute 0,08 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{42}H_{34}O_{10}N_{12}$ (866,8) Ber. N 19,39 Gef. N 19,52

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-dipyridyl(2)-C,C'-di-(o-chlorphenyl)-di-formazan (LVII)

Aus 1,0 g o-Chlor-benzal-pyridyl(2)-hydrazon und 1,5 g Natriumacetat in 100 ccm Pyridin und 100 ccm Äthanol, sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 0,5 g o-Dianisidin in 0,4 ccm konz. Schwefelsäure, 10 ccm Wasser und 0,28 g Natriumnitrit in 5 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Schwarzrote Blättchen. Schmp. 187°. Löslich in Pyridin, Chloroform.

$C_{38}H_{30}O_2N_{10}Cl_2$ (729,6) Ber. N 19,19 Gef. N 19,33

bis-Tetrazoliumacetat- (LVIII). Aus 0,2 g LVII und 1,5 ccm Isoamylnitrit in 30 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

Farblose bis gelbliche Kristalle. Schmp. 213°. Ausbeute 0,1 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{42}H_{34}O_6N_{10}Cl_2$ (845,7) Ber. N 16,56 Gef. N 16,67

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-dichinolyl(2)-C,C'-diphenyl-di-formazan (LIX)

Aus 4,9 g Benzal-chinolyl(2)-hydrazon und 4,5 g Natriumacetat in 50 ccm Pyridin und 150 ccm Methanol sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 2,5 g o-Dianisidin in 2 ccm konz. Schwefelsäure, 20 ccm Wasser und 1,4 g Natriumnitrit in 15 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Schwarze Kristalle. Schmp. 153°. Ausbeute 3,8 g. Löslich in Pyridin, Chloroform, Essigester.

$C_{46}H_{36}O_2N_{10}$ (760,8) Ber. N 18,41 Gef. N 18,27

bis-Tetrazolium-acetat (LX). Aus 0,6 g LIX und 4,0 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

Schwachgelbe Kristalle. Schmp. 223°. Ausbeute 0,6 g. Löslich in Wasser, Alkohol.

$C_{50}H_{40}O_6N_{10}$ (876,9) Ber. C 68,48 H 4,60 N 15,97
Gef. » 69,01 » 4,53 » 15,92

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-dichinolyl(2)-C,C'-di-(o-nitrophenyl)-di-formazan (LXI)

Aus 5,8 g o-Nitro-benzal-chinolyl(2)-hydrazon und 5 g Natriumacetat in 50 ccm Pyridin und 200 ccm Äthanol sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 2,5 g o-Dianisidin in 2 ccm konz. Schwefelsäure, 10 ccm Wasser und 1,4 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Schwarze, goldschimmernde Kristalle. Schmp. 203°. Ausbeute 4,5 g. Löslich in Pyridin, Aceton, Chloroform.

$C_{46}H_{34}O_8N_{12}$ (850,8) Ber. N 19,76 Gef. N 19,88

bis-Tetrazolium-acetat (LXII). Aus 0,5 g LXI und 4 ccm Isoamylnitrit in 50 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

Gelbliche Kristalle. Schmp. 174°. Ausbeute 0,4 g. Löslich in Wasser.

$C_{50}H_{38}O_{10}N_{12}$ (966,9) Ber. N 17,39 Gef. N 17,20

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-dichinolyl(2)-C,C'-di-(o-chlorphenyl)-di-formazan (LXIII)

Aus 5,6 g o-Chlor-benzal-chinolyl(2)-hydrazon und 5 g Natriumacetat in 300 ccm Aceton, 50 ccm Pyridin und 25 ccm Methanol sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 2,5 g o-Dianisidin in 2 ccm konz. Schwefelsäure, 20 ccm Wasser und 1,4 g Natriumnitrit in 15 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Aceton.

Schwarze Nadeln mit grünem Oberflächenglanz. Schmp. 161°. Ausbeute 1,1 g. Löslich in Aceton, Pyridin, Chloroform.

$C_{46}H_{34}O_6N_{12}Cl_2$ (829,7) Ber. N 16,88 Gef. N 16,98

bis-Tetrazolium-acetat (LXIV). Aus 0,5 g LXIII und 4 ccm Isoamylnitrit in 50 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

Farblose bis gelbliche Kristalle. Schmp. 182°. Ausbeute 0,3 g. Löslich in Methanol, Wasser.

$C_{50}H_{38}O_6N_{10}Cl_2$ (945,8) Ber. N 14,81 Gef. N 14,82

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-dipyridyl(2)-C,C'-difuryl-di-formazan (LXV)

Aus 1,87 g Furfurol-pyridyl(2)-hydrazon und 2 g Natriumacetat in 50 ccm Äthanol, 10 ccm Pyridin und 50 ccm Methanol, sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 1,25 g o-Dianisidin in 1 ccm konz. Schwefelsäure, 10 ccm Wasser und 0,7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Kleine, schwarze Kristalle mit gelbem Oberflächenglanz. Schmp. 200°. Ausbeute 1,2 g.

$C_{34}H_{28}N_{10}O_4$ (640,5) Ber. N 21,87 Gef. N 21,69

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-dipyridyl(2)-C,C'-dipyridyl(2)-di-formazan (LXVI)

Aus 3,9 g Pyridin(2)-aldehyd-pyridyl(2)-hydrazon und 4 g Natriumacetat in 50 ccm Methanol und 100 ccm Äthanol sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 2,5 g o-Dianisidin in 2 ccm konz. Schwefelsäure, 10 ccm Wasser und 1,4 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Dunkelgrüne Nadeln. Schmp. 214°. Ausbeute 2,1 g. Löslich in Aceton, Chloroform, Pyridin.

$C_{36}H_{30}N_{12}O_2$ (662,5) Ber. N 25,53 Gef. N 25,58

bis-Tetrazolium-acetat (LXVII). Aus 0,2 g LXVI und 2 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Äthanol/Äther.

Gelbliche Nadeln. Schmp. 202°. Ausbeute 0,04 g. Löslich in Wasser.

$C_{40}H_{34}N_{12}O_6$ (778,6) Ber. N 21,59 Gef. N 21,71

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-dipyridyl(2)-C,C'-dipyridyl(4)-di-formazan (LXVIII)

Aus 3,9 g Pyridin(4)-aldehyd-pyridyl(2)-hydrazon und 4 g Natriumacetat in 100 ccm Äthanol, sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 2,5 g o-Dianisidin in 2 ccm konz. Schwefelsäure, 20 ccm Wasser und 1,4 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Schwarze Nadeln mit grünem Oberflächenglanz. Schmp. 217°. Ausbeute 1,8 g. Löslich in Aceton, Pyridin.

$C_{36}H_{30}N_{12}O_2$ (662,5) Ber. N 25,53 Gef. N 25,44

bis-Tetrazolium-acetat (LXIX). Aus 0,2 g LXVIII und 2 ccm Isoamylnitrit in 40 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Äthanol/Äther.

Schwachgelbliche Nadeln. Schmp. 173°. Ausbeute 0,04 g. Löslich in Wasser, Äthanol.

$C_{40}H_{34}N_{12}O_6$ (778,6) Ber. N 21,59 Gef. N 21,41

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-dipyridyl(2)-C,C'-dithionaphthenyl(2)-di-formazan (LXX)

Aus 1,5 g Thionaphthen(2)-aldehyd-pyridyl(2)-hydrazon[6]) und 1 g Natriumacetat in 20 ccm Pyridin und 25 ccm Methanol, sowie einer Diazoniumsalz-Lösung aus 0,7 g o-Dianisidin in 10 ccm Wasser und 0,5 ccm konz. Schwefelsäure und 0,4 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Schwarze, violettglänzende Nadeln. Schmp. 241°. Ausbeute 0,8 g. Löslich in Aceton, Chloroform, Pyridin.

$C_{42}H_{32}N_{10}O_2S_2$ (773,0)	Ber.	C 65,28	H 4,14	N 18,13
	Gef.	» 65,27	» 4,36	» 18,27

bis-Tetrazolium-acetat (LXXI). Aus 0,1 g LXX und 1 ccm Isoamylnitrit in 20 ccm Eisessig. Umkristallisieren aus Äthanol/Äther.

Gelbliche Nadeln. Schmp. 196—198°. Ausbeute 0,04 g. Löslich in Wasser, Äthanol.

$C_{46}H_{36}N_{10}O_6S_2$ (888,7) Ber. N 15,74 Gef. N 15,86

[6]) Thionaphthen(2)-aldehyd hergestellt nach D. A. Schirley u. M. J. Danzig. J. Amer. chem. Soc. **74**, 2935 (1952).

N,N'-p-(Di-o-methoxy)-diphenylen-N'',N'''-dichinolyl(2)-C,C'-difuryl-di-formazan (LXXII)

Aus 4,6 g Furfuryl-chinolyl*(2)*-hydrazon und 4 g Natriumacetat in 100 ccm Methanol und einer Diazoniumsalz-Lösung aus 2,5 g o-Dianisidin in 2 ccm konz. Schwefelsäure, 20 ccm Wasser und 1,4 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser. Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser.

Schwarzbraune, verfilzte Nadeln. Schmp. 222°. Ausbeute 3,2 g. Löslich in Pyridin, Chloroform, Essigester, Aceton.

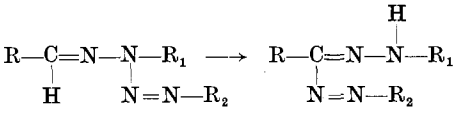
$C_{42}H_{32}N_{10}O_4$ (740,6) Ber. N 14,05 Gef. N 14,21

Über Formazyl-Verbindungen IV

Kupplungsversuche mit 4,4-N-diaryl-substituierten Aldehyd-semicarbazonen

Von *Walter Ried* und *Horst Hillenbrand**)

Aldehyd-arylhydrazone kuppeln mit aromatischen Diazoniumsalzen zu Formazanen. Aldoxime sind einer entsprechenden Reaktion nicht zugänglich. Dieser Unterschied in der Reaktionsweise erscheint nach den Untersuchungen von M. Busch und Mitarb.[1]) über den Mechanismus der Formazanbildung verständlich. Danach wird nicht der Wasserstoff am Aldehyd-Kohlenstoffatom, sondern der am N_2 des Arylhydrazon-molekülteiles durch den Diazoniumrest ersetzt. Das unbeständige Diazohydrazon lagert sich unter den Reaktionsbedingungen sofort in das stabile Formazan um.



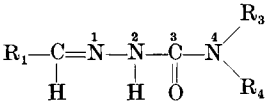
In den Aldehyd-semicarbazonen und -thiosemicarbazonen liegt eine ähnliche Molekülstruktur wie in den Phenylhydrazonen vor. Der Rest R_1 stellt hier —CO—N—(R_3, R_4) bzw. —CS—N—(R_3, R_4) dar. Der für den primären Angriff des Diazoniumrestes notwendige Wasserstoff am N_2 ist vorhanden.

Wir stellten eine Anzahl Aldehyd-semicarbazone her, die am N_4 unsubstituiert, monosubstituiert und disubstituiert waren und ließen darauf Diazoniumsalze einwirken. Dabei ergab sich, daß nur

*) Dipl.-Arbeit H. Hillenbrand, Frankfurt (Main) 1952.

[1]) Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 1162 (1926); **63**, 1950 (1930); J. prakt. Chem. (II) **129**, 151 (1931); (II) **131**, 182 (1931).

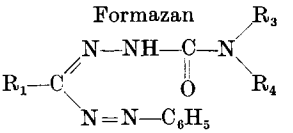
die am N_4 durch Arylreste disubstituierten Semicarbazone (I) einer Umsetzung mit Diazoniumsalzen zugänglich sind.



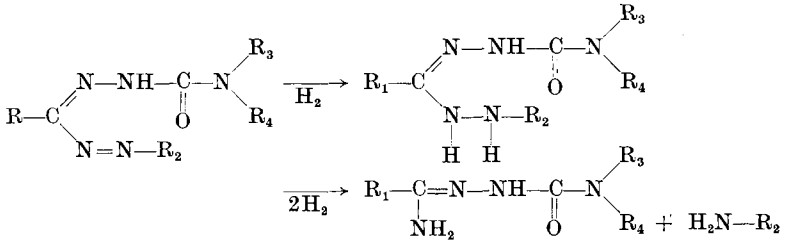
I

Wir erhielten durch Variation der Aldehyd-, bzw. der Aminkomponente eine Reihe gut kristallisierter Farbstoffe (Tab. 1).

Tab. 1

Aldehyd-4,4-N-diaryl-semicarbazon Aldehyd: R_1, R_3, R_4: Phenyl- R_3: Phenyl-, R_4: β-Naphthyl-	Formazan  Farbe	Schmp.
(I) Benzaldehyd-4,4-N-diphenyl-semicarbazon	rubinrot	173—174°
(II) Acetaldehyd-4,4-N-diphenyl-semicarbazon	orangerot	151°
(III) Salicylaldehyd-4,4-N-diphenyl-semicarbazon	rot	174°
(IV) Furfurol-4,4-N-diphenyl-semicarbazon	dunkelrot	153°
(V) Benzaldehyd-4,4-N-β,β-dinaphthyl-semicarbazon	schwarzrot	175°
(VI) Benzaldehyd-4,4-N-phenyl-β-naphthyl-semicarbazon	rotbraun	172°

Die neuen Farbstoffe verhalten sich wie echte Formazane. Sie lösen sich in den meisten organischen Lösungsmitteln mit roter, jedoch weniger intensiver Farbe. Mit konz. Schwefelsäure geben sie die für Formazylverbindungen typische blaue Halochromie. Schwermetallsalze, wie Kupfer-, Cobalt- und Nickel-acetat bilden tiefgefärbte, relativ leicht lösliche Komplexverbindungen. Die Farbstoffe lassen sich im Essigester durch katalytisch erregten Wasserstoff oder mittels Natrium-dithionit zu farblosen Verbindungen reduzieren. Bei Luftzutritt findet jedoch fast augenblicklich wieder Rotfärbung statt. Die Isolierung reiner Reduktionsprodukte ist uns bis jetzt noch nicht gelungen.



Durch Einleiten von Salzsäuregas in die Lösung der farblosen Reduktionsstufe trat ein Farbumschlag nach Zitronengelb ein. Aus der i. V. eingeengten Lösung schied sich ein grünlich-weißes Hydrochlorid ab, das nur im verschlossenen Gefäß unter CO_2-Atmosphäre unverändert blieb. Bei Luftzutritt oder beim Auflösen in nicht absolut trockenen Lösungsmitteln trat sofort wieder Rotfärbung ein. Bemerkenswert ist, daß bei Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator fast 2 Mol Wasserstoff aufgenommen wurden, was für eine Spaltung des Farbstoffes in Amidrazon und Amin spricht; bei Verwendung von Palladium/Tierkohle als Katalysator wurde genau 1 Mol Wasserstoff aufgenommen, was nur auf die Ausbildung der Hydrazidinstufe hindeutet. Die große Empfindlichkeit der reduzierten Stufe gegen Luftsauerstoff oder gegen Oxydationsmittel (Cu-II-salze oxydieren sie sofort zum Azosemicarbazon zurück, das mit überschüssigem Cu-II-salz den tiefblauen Komplex ergibt) spricht ebenfalls für das Vorliegen der Hydrazidinstufe. Auf Grund der Befunde von D. Jerchel und H. Fischer[2]) bei den Formazanen, in denen R_1 und R_2 verschieden sind, liegt es nahe, daß die Reduktion auch bei unseren Farbstoffen auf der Hydrazidinstufe stehen bleibt. An Hand weiterer Versuche sollen diese Verhältnisse geklärt werden.

Durch Oxydationsmittel, wie Isoamylnitrit/Salzsäure, Bleitetraacetat, gelbes Quecksilberoxyd, werden die Farblösungen entfärbt. Die Oxydationsprodukte verhalten sich jedoch anders als die aus den Formazanen gebildeten Tetrazoliumsalze.

Die Untersuchungen hierüber sind noch im Gange.

Die Synthese von 4,4-N-Diphenyl-thiosemicarbazid aus N-Diphenyl-thiocarbamidchlorid und Hydrazinhydrat ist uns bisher nicht gelungen, so daß wir die Reaktion noch nicht auf die entsprechenden Aldehyd-4-N-diaryl-thiosemicarbazone übertragen konnten.

Ohne Erfolg verliefen auch Kupplungsversuche mit

1. Aryliden-benzoylhydrazonen	R—CH=N—NH—CO—C_6H_5
2. Aryliden-thiobenzoyl- »	R—CH=N—NH—CS—C_6H_5
3. Aryliden-thiocarbazinsäure-O-estern	R—CH=N—NH—CS—OC_2H_5
4. Aryliden-dithiocarbazinsäure-estern	R—CH=N—NH—CS—SC_2H_5
5. *bis*-Aryliden-thiocarbo-hydraziden	R—CH=N—NH—CS—NH—N=CH—R

Die vorstehenden Verbindungen ähneln zwar formell den Aryliden-phenylhydrazonen, sind aber nicht zur Kupplung mit Diazoniumsalzen zu formazan-ähnlichen Farbstoffen befähigt. Der

[2]) Liebigs Ann. Chem. **574**, 85 (1951).

Grund hierfür dürfte darin liegen, daß das Gleichgewicht zwischen Iminogruppe und benachbarter Carbonyl- bzw. Thiocarbonylgruppe weitgehend zu Gunsten der Enol- bzw. Thio-enolform verschoben ist.

Beschreibung der Versuche

Kupplung von Benzaldehyd-4,4-N-diphenyl-semicarbazon mit Phenyl-diazoniumchlorid (I)

5,5 g Benzaldehyd-4,4-N-semicarbazon[3]) werden in 150 ccm 10-proc. methanol. Kalilauge gelöst und bei —5° unter gutem Rühren mit der Diazoniumsalz-Lösung aus 1,6 g Anilin in 50 ccm 2n-Salzsäure und 1,2 g Natriumnitrit in 15 ccm Wasser gekuppelt. Man läßt das Kupplungsgemisch noch 3 Stunden bei —5° stehen, saugt den gebildeten Farbstoff ab und wäscht ihn gut mit Wasser. Nach dem Trocknen auf porösem Ton wird aus Methanol umkristallisiert. Beim langsamen Abkühlen scheiden sich große rubinrote Schuppen aus, die bei 173—174° schmelzen. Die Ausbeute beträgt 6 g. Führt man die Kupplung bei Temp. über 0° durch, dann tritt Verharzung ein.

Mit konz. Schwefelsäure tritt eine blaue Halochromie auf.

$C_{26}H_{21}N_5O$ (419,3)	Ber.	C 74,46	H 5,01	N 16,70
	Gef.	» 74,09	» 5,09	» 16,52

Kupferkomplex. Die heiße äthanolische Lösung von 2,1 g Farbstoff wird mit der Lösung von 0,75 g Kupfer(II)-acetat vermischt. Die Farbe schlägt sofort nach tiefviolett um; beim Einengen der Lösung scheidet sich der Kupferkomplex in violetten Kristallen vom Schmp. 182° ab.

Kupplung von Acetaldehyd-4,4-N-diphenyl-semicarbazon mit Phenyl-diazoniumchlorid (II)

2,1 g Acetaldehyd-4,4-N-diphenyl-semicarbazon (Schmp. 135°) werden in 50 ccm 10-proc. Kalilauge gelöst und mit der Diazoniumsalz-Lösung aus 0,8 g Anilin unter den Bedingungen I gekuppelt. Aus Methanol kristallisiert der reine Farbstoff in orangeroten Nadeln, die bei 151° schmelzen. DieAusbeute beträgt 1,5 g. Mit konz. Schwefelsäure gibt der Farbstoff eine intensive Blaufärbung.

$C_{21}H_{19}N_5O$ (357,2) Ber. N 19,59 Gef. N 19,64

Kupplung von Salicylaldehyd-4,4-N-diphenyl-semicarbazon mit Phenyldiazoniumchlorid (III)

3,3 g Salicylaldehyd-4,4-N-diphenyl-semicarbazon (Schmp. 202°) werden in 50 ccm 10-proc. methanol. Kalilauge bei —8° mit der Diazoniumsalz-Lösung aus 0,9 g Anilin gekuppelt. Nach mehrstündigem Stehen der Reaktionslösung im Kältebad wird abgesaugt, gut mit Eiswasser gewaschen. Das getrocknete Rohprodukt (2,5 g) wird zweimal aus viel siedendem Methanol umkristallisiert. Kleine ziegelrote Nadeln vom Schmp. 174°. Mit konz. Schwefelsäure wird eine schmutziggrüne Färbung beobachtet. Diese von der für Formazane üblichen abweichende Halochromie legt den Verdacht nahe, daß es sich bei der beschriebenen Verbindung nicht um ein echtes Formazan handelt, sondern um einen Azofarbstoff, bei dem der Diazoniumrest in den Salicylkern eingetreten ist.

$C_{26}H_{21}N_5O_2$ (435,3) Ber. N 16,08 Gef. N 16,08

[3]) 4,4-N-Diphenyl-semicarbazid wurde nach G. Toschi, Gazz. chim. ital. **44**, I, 443; ref. in Beilstein XII, 1. Ergänzungswerk, Seite 257, hergestellt.

Kupplung von Furfurol-4,4-N-diphenyl-semicarbazon mit Phenyl-diazoniumchlorid (IV)

500 mg Furfurol-4,4-N-diphenyl-semicarbazon (Schmp. 153°) werden in 50 ccm einer 10-proc. Kalilauge (methanol.) und unter den üblichen Bedingungen mit der Diazoniumsalz-Lösung aus 150 mg Anilin gekuppelt. Der gut gewaschene, getrocknete Farbstoff wird aus Methanol umkristallisiert. Dunkelrote Kristallwarzen vom Schmp. 153°. Die Ausbeute beträgt 200 mg. Mit konz. Schwefelsäure wird eine rein blaue Halochromie beobachtet.

$C_{24}H_{19}N_5O_2$ (409,2) Ber. N 17,11 Gef. N 16,95

4,4-N-β,β-Dinaphthyl-semicarbazid wurde aus dem nach B. Kuehn und N. Landau[4]), O. Kym[5]) und H. Erdmann und P. Huth[6]) dargestellten β,β-Dinaphthyl-carbamimsäurechlorid durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat erhalten. Schmp. 151—152°.

$C_{21}H_{17}N_3O$ (327,2) Ber. N 12,86 Gef. N 12,84%

Im Gegensatz zu den von Erdmann und Huth mitgeteilten Erfahrungen steht unsere Beobachtung, daß durch Pyridinzusatz zu der Reaktionslösung von Phosgen in Benzol und β,β-Dinaphthylamin in Benzol die Ausbeute an β,β-Dinaphthyl-carbaminsäurechlorid ganz erheblich gesteigert wird.

Kupplung von Benzaldehyd-4,4-N-β,β-dinaphthyl-semicarbazon mit Phenyldiazoniumchlorid (V)

0,42 g Benzaldehyd-4,4-N-β,β-dinaphthyl-semicarbazon (Schmp. 192°) werden in 250 ccm 10-proc. methanol. Kalilauge mit der Diazoniumsalz-Lösung von 100 mg Anilin gekuppelt. Nach sechsstündigem Stehen im Kühlschrank wird mit 300 ccm Eiswasser verdünnt. Der rote Farbstoff wird nach dem Trocknen auf Ton aus Methanol umkristallisiert. Es werden tief dunkelrote Nädelchen vom Schmp. 175° erhalten. Mit konz. Schwefelsäure wird eine violette Halochromie beobachtet.

$C_{34}H_{25}N_5O$ (519,5) Ber. N 13,49 Gef. N 13,64

4-N-Phenyl-4-N-β-naphthyl-semicarbazid wurde aus dem nach E. Friedländer[7]) und O. Kym[5]) dargestellten Phenyl-β-naphthyl-carbaminsäurechlorid durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat erhalten. Schmp. 152°. Auch hier gab Pyridinzusatz eine wesentlich bessere Ausbeute an Phenyl-β-naphthyl-carbaminsäurechlorid, als sie von Kym beschrieben wurde.

Kupplung von Benzaldehyd-4,4-N-phenyl-β-naphthyl-semicarbazon mit Phenyldiazoniumchlorid (VI)

2 g Benzaldehyd-4,4-N-phenyl-β-naphthyl-semicarbazon vom Schmp. 177° werden in 250 ccm 10-proc. methanol. Kalilauge mit der Diazoniumsalz-Lösung von 500 mg Anilin gekuppelt. Das Formazan scheidet sich nach zweistündigem Stehen im Kältebad nahezu quantitativ ab. Aus Methanol wird es in kleinen roten Nädelchen erhalten, die bei 172° schmelzen. Mit konz. Schwefelsäure wird eine violette Halochromie beobachtet.

$C_{30}H_{23}N_5O$ (469,3) Ber. C 76,71 H 4,91 N 14,91
Gef. » 76,74 » 5,15 » 15,19

[4]) Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 811, 2162 (1890).
[5]) Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 428, 1540 (1890).
[6]) J. prakt. Chem. (2) **56**, 12 (1897).
[7]) Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 2077 (1883).

Über Formazyl-Verbindungen V

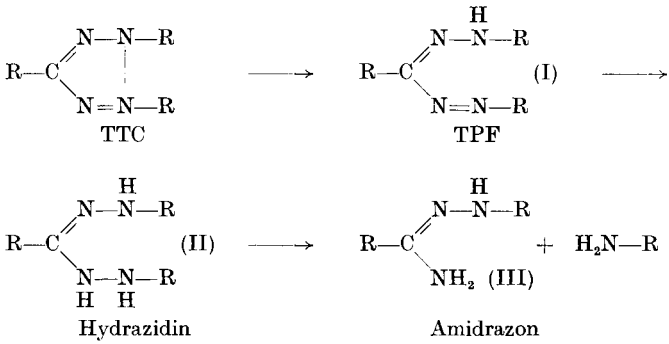
Polarographische Untersuchungen an Tetrazoliumsalzen

Von *Walter Ried* und *Manfred Wilk**)

(Mit 5 Figuren im Text)

Die Polarographie erweist sich als wertvolles Hilfsmittel zum Studium der Tetrazoliumsalze. Es wird im Folgenden gezeigt, daß es hiermit möglich ist, die stufenweise Reduktion dieser Verbindungen sichtbar zu machen und sie hinsichtlich ihrer Reduktionspotentiale zu ordnen. An der Form der Strom-Spannungskurve lassen sich leicht Mono- und Bis-tetrazoliumverbindungen unterscheiden. Diese werden mit den Polarogrammen der zugehörigen Phenylhydrazone verglichen.

In ihrer Arbeit „Über die stufenweise Reduktion von Tetrazoliumsalzen" fanden R. Kuhn und D. Jerchel[1]) für das Triphenyl-tetrazoliumchlorid folgendes Reduktionsschema:



Die Reduktion von TTC mit Natriumamalgam lieferte Benzaldehyd-phenylhydrazon. Die katalytische Reduktion mit PtO_2 als Kontakt verbrauchte 14 Mol Wasserstoff, ohne daß definierte Produkte gefunden wurden. Diese Untersuchungen ließen vermuten, daß bei der Polarographie der Tetrazoliumsalze ebenfalls mehrere Stufen auftreten. Die Fig. 1 zeigt an einem Totalpolarogramm, daß sich unsere Vermutung bestätigte. Es treten mehrere deutliche Stufen auf, von denen die ersten bis etwa —1,2 Volt näher untersucht wurden.

Die Aufnahmen der Polarogramme wurden bei den Tetrazoliumsalzen und den Phenylhydrazonen unter gleichen Bedingungen ge-

*) M. Wilk, Teil aus der Dissertation, Frankfurt (Main) **1953**.

[1]) Liebigs Ann. Chem. **568**, 189 (1950).

macht. Als Lösungsmittel diente ein Gemisch von 50% Dioxan und 50% einer 0,1n-Ammoniumchloridlösung in Wasser. Die Konzentration war 0,005 molar, die Temperatur betrug 20° und die Tropfzeit 2,1 Sek. Die Tetrazoliumsalze lagen immer als Acetate vor, um eine zu starke p_H-Änderung während der Reduktion zu vermeiden.

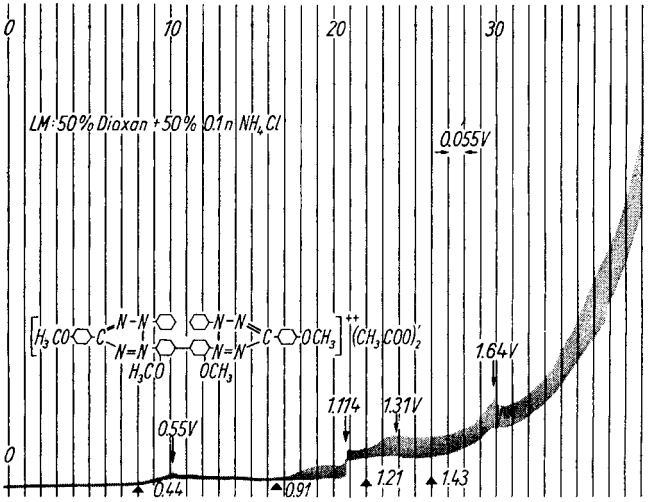


Fig. 1
Totalpolarogramm eines Tetrazoliumsalzes

Das Eigenpotential der Zelle wurde nicht bestimmt, da es bei unseren Untersuchungen zunächst einmal auf die Potentialdifferenzen ankam und nicht auf die Absolutwerte.

Am abfallenden Tropfen kann das Potential leicht bestimmt werden, bei dem eine Anfärbung des Quecksilbers durch das zum Formazan reduzierte Tetrazoliumsalz erfolgte. Dieses Potential entspricht dann der Stufe I.

Die mono-Tetrazoliumsalze geben bei α eine deutliche Stufe, während die bis-Tetrazoliumsalze hier ein mehr oder weniger ausgeprägtes Maximum zeigen, was auf das größere Aufzugsvermögen der letzteren zurückzuführen ist. Lediglich D zeigt eine Adsorption, was jedoch diese Verbindung noch sicher als Monoverbindung zu erkennen gibt (Fig. 2). Die Adsorption von bis-Formazanen bei den α-Werten zeigt sich bei den meisten Verbindungen deutlich (E, G, H, J, K, L, N). Die β-Stufen der bis-Verbindungen werden infolge ihrer gleichen Schärfe und ihrer oft gleichen Stufenhöhe (bei E, F, G, H, J, N und A, B, C, D) den β-Werten der mono-Verbindungen

zugeordnet. Die etwa doppelt so hohen β-Stufen bei K, L und M lassen zunächst auf einen doppelt so großen Wasserstoffverbrauch schließen, jedoch sind die Auswertungen hier durch die vorausgehenden γ-Stufen und die oft vorliegende starke Adsorption er-

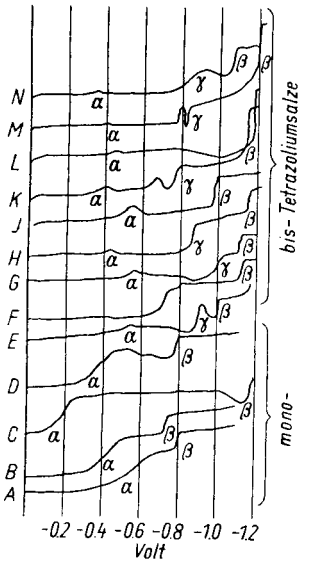


Fig. 2
Schematischer Verlauf der Polarogramme der Tetrazoliumsalze

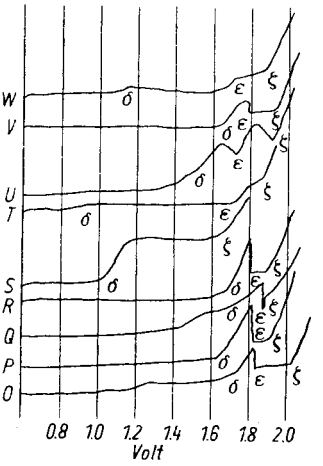


Fig. 3
Schematischer Verlauf der Polarogramme der Phenylhydrazone

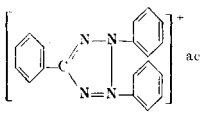
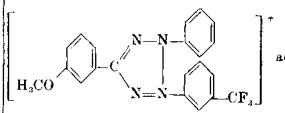
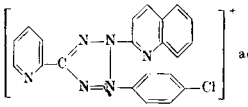
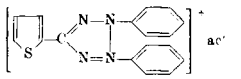
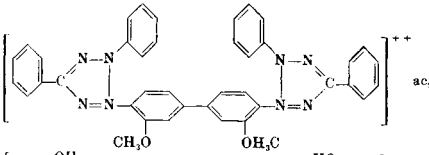
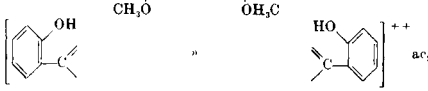
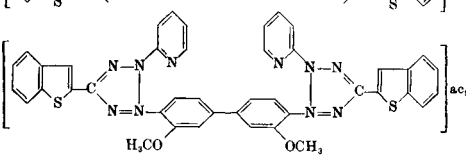
schwert. Ordnen wir zunächst einmal formal die β-Stufe der Reduktion II zu, so müßte die γ-Stufe bei den bis-Tetrazoliumsalzen noch zum Vorgang I gehören. Diese Annahme wird dadurch erhärtet, daß bei der γ-Stufe, besonders bei E, F, G, K, (L), M, N ein mehr oder weniger deutliches Maximum auftritt. (In den schematischen Darstellungen der Polarogramme in Fig. 2 sind diese Feinheiten nicht wiedergegeben.) Ferner sind die Potentialdifferenzen zwischen α- und γ-Werten in einer Kurve praktisch gleich, und zwar im Mittel 0,40 Volt mit maximalen Abweichungen vom Mittel von 12%. Diese Differenz entspricht einer Energie von ~ 18 Kcal/Mol.

Die Reihenfolge der Tetrazoliumsalze hinsichtlich ihrer Reduzierbarkeit an der Tropfelektrode, die sich durch das Auftreten der ersten Färbung zu erkennen gibt, ist folgende:

mono-Tetrazoliumsalze: C, >D, >B, >A;

bis-Tetrazoliumsalze: K, >N, >H, >L, >M, >G, >J, >E.

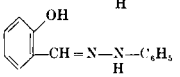
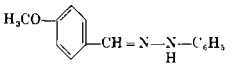
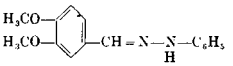
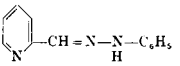
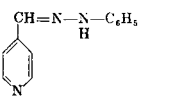
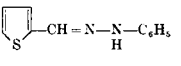
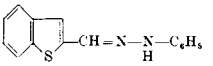
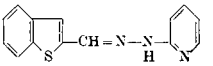
Tab. 1

	Symbol	Tetrazoliumsalz	Potentiale in Volt*) α	β	γ	Farbe
Mono-	A		−0,57	−0,80	—	rot
	B		−0,45	−0,73	—	rot
	C		−0,15	−1,17	—	rot
	D		−0,30	−0,77	—	rot
Bis-	E		−0,54	−1,01	−0,90	blau-violett
	F		—	−1,14	(−0,71)	blau
	G		−0,52	−1,12	−0,96	blau
	H		−0,42	−1,14	−0,85	blau
	J		−0,53	−0,98	—	rot
	K		−0,38	−1,105	−0,75	blau
	L		−0,44	−1,15	—	blau
	M		−0,45	−1,175	−0,79	blau
	N		−0,39	−1,00	−0,80	rot

*) Potential: α Einsetzen der Anfärbung des Quecksilbertropfens.
» β Nächste deutliche Stufe bei negativerem Potential.
» γ Eine Potentialwelle, die bisweilen vor der β-Stufe auftritt.

Ob beim γ-Potential die Intensität der Farbe infolge des Mitwirkens einer zweiten Formazylstruktur stärker wird, läßt sich nicht mit Sicherheit feststellen, da die Dicke der adsorbierten Farbstoff-

Tab. 2
Vergleich der Tetrazoliumsalze mit den zugehörigen Phenylhydrazonen

Symbol	Phenylhydrazon	Potential in Volt*) δ	ε	ζ
O	$H_5C_6{-}CH{=}N{-}\underset{H}{N}{-}C_6H_5$	−1,72	−1,84	−2,01
P		−1,65	−1,83	−1,91
Q		−1,72	(−1,85)	−1,85
R		−1,63	−1,81	−1,91
S		−1,11	—	−1,65
T		−0,91	−1,75	−1,85
U		−1,51	−1,71	−1,93
V		−1,65	−1,79	−1,96
W		−1,15	−1,60	−1,71

*) Vergleiche Fig. 3

schicht außerordentlich gering ist; es ist nur der großen Extinktion der Formazane zu verdanken, daß überhaupt eine Anfärbung beobachtet werden kann.

Auffallend ist hier (vgl. Fig. 2 und 3) der Gang der ζ-Potentiale, der Phenylhydrazone mit den β-Potentialen der Tetrazoliumsalze. Trägt man sie in einem Diagramm gegeneinander auf, ergibt sich recht genau eine Gerade, bei der lediglich bei den bis-Verbindungen der Wert von E herausfällt.

Ein solcher Zusammenhang zwischen den Depolarisationspotentialen der Phenylhydrazone und der Tetrazoliumsalze könnte nur so gedeutet werden, daß bei diesen Verbindungen die Kupplungskomponenten und die Hydrazinkomponenten (mit Ausnahme von Verbindung C und N) die gleichen waren. Es wäre demnach die

Aldehydkomponente, die ihren Einfluß auf das Phenylhydrazon und gleichzeitig auf das Tetrazoliumsalz wirksam werden läßt.

Ob sich diese Verhältnisse auf weitere Tetrazoliumverbindungen anwenden lassen, muß einer späteren Prüfung vorbehalten bleiben.

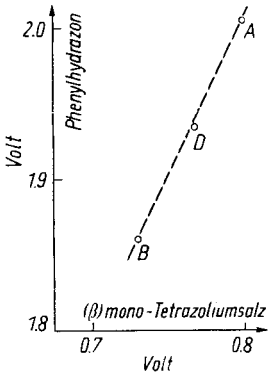


Fig. 4. (Mono-Salze)

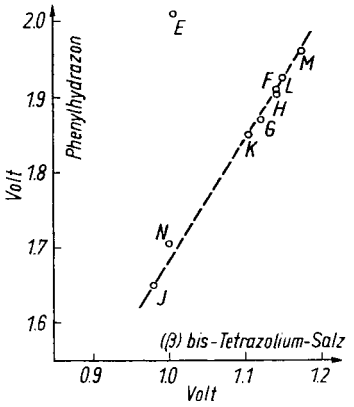


Fig. 5. (*bis*-Salze)

Vergleich der ζ-Potentiale der Phenylhydrazone mit den β-Potentialen der Tetrazoliumsalze

---

Über bi- und polycyclische Azulene XVI*)

Darstellung von tri- und tetracyclischen Aza-azulenen durch Dehydrierung von Heptindolen mit Chloranil

Von *Wilhelm Treibs*, *Rolf Steinert* und *Werner Kirchhof*

(Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Leipzig)

(Mit 3 Figuren im Text)

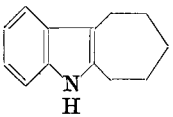
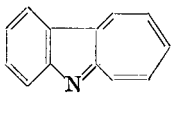
(Eingelaufen am 24. März 1953)

In Mitteilung XI, XII und XIII[1]) zeigten wir, daß sich Hydroazulene und solche Azulenbildner, deren Azulenskelett erst während des Dehydrierungsvorganges durch Ringschluß oder -öffnung entsteht, durch Brom und Jod zu Azulenen dehydrieren lassen, in

*) XV. Mitteilung, Liebigs Ann. Chem. **577**, 207 (1952).

[1]) Liebigs Ann. Chem. **576**, 110, 116, 125 (1952).

Analogie zur altbekannten Bromdehydrierung von Hydroaromaten nach A. von Baeyer. Unter vielen Beispielen wurde auch die Dehydrierung des einfachsten Heptindols oder 1-Aza-2,3-benz-1,4,5,6,7,8-hexahydroazulens I zum 1-Aza-2,3-benzazulen II kurz angeführt, das aber infolge schwierig abtrennbarer Beimischungen sehr unbeständig war. Die Darstellung des reinen Azulens gelang uns durch thermische Dehydrierung des Hydroazulens I mit Palladium- und Platin-Tierkohle. Das gleiche Verfahren wurde inzwischen von A. G. Anderson und J. Tatsuma[2]) beschrieben. Da die Ausbeuten wie stets bei den bisherigen Azulendarstellungen unbefriedigend waren, fanden wir schließlich in der Dehydrierung von I mit Chloranil bei niedrigen Temperaturen eine präparativ einfache, ergiebige und schonende Synthese des 1-Aza-2,3-benzazulens II und verwandter Aza-azulene. Die Dehydrierung von Hydro-azulenen mit Chloranil wurde bereits verschiedentlich, z. B. auch von A. G. Anderson und J. A. Nelson[3]), ergebnislos versucht, nachdem R. T. Arnold und Mitarbeiter[4]) partiell-hydrierte aromatische Kohlenwasserstoffe und B. M. Barclay und N. Campbell[5]) und andere Forscher partiell-hydrierte Heterocyclen mit Erfolg auf diese Weise in die entsprechenden Aromaten und Hetero-aromaten übergeführt hatten. Als Lösungsmittel verwandten wir aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und Dekalin, sowie Alkohole wie Amylalkohol. Während sich das Heptindol (I) gegen die gebräuchlichen Dehydrierungsmittel als äußerst widerstandsfähig erwiesen hatte und die Gasphasen-Dehydrierung eine Temperatur von 350° erforderte, gelang seine Überführung in das 1-Aza-2,3-benzazulen (II) bereits in wenigen Stunden bei 120° in einer Ausbeute von 20—25%, langsam sogar schon in siedendem Äthanol. Daneben entstand, vor allem bei höheren Temperaturen, eine unlösliche tiefdunkle Substanz, die vielleicht durch eine Dien-Synthese zwischen Chloranil und einem Zwischenprodukt der Dehydrierung entstanden ist, und die eine quantitative Überführung von I in das Aza-azulen II bisher vereitelte. Neben der für eine Azulendarstellung sehr guten Ausbeute beruht der besondere Vorteil unserer Methode in der Möglichkeit, große Heptindolmengen mühelos in einem Ansatz zum Aza-azulen zu dehydrieren.

I  II 

[2]) J. Amer. chem. Soc. **74**, 3455 (1952).
[3]) J. Amer. chem. Soc. **73**, 232 (1951).
[4]) J. Amer. chem. Soc. **61**, 1407 (1939); **62**, 983 (1940).
[5]) J. chem. Soc. [London] **1945**, 530.

Das 1-Aza-2,3-benzazulen (II) kristallisierte ohne besondere, z. B. chromatographische, Reinigung aus Cyclohexan in tiefdunklen, glänzenden Nadeln oder gefiederten Kriställchen und erwies sich im Gegensatz zum früher durch Joddehydrierung erhaltenen Produkt als wärme- und lichtbeständig. Seine Lösungen sind blaustichigrot. Als ziemlich starke Base, wobei sich die Basizitäten von Azulen und Azastickstoff verstärken, gibt es mit Säuren, auch schon mit Essigsäure, wasserlösliche, orange gefärbte Salze. Methyljodid wird am Azastickstoff angelagert unter Bildung des in roten Nadeln kristallisierenden, in Äther unlöslichen quartären Salzes. Letzteres läßt sich in die entsprechende quartäre Ammonbase überführen, die in Äther farblos löslich ist.

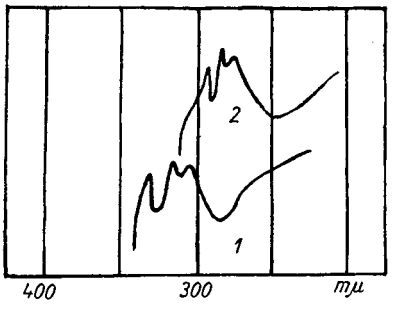
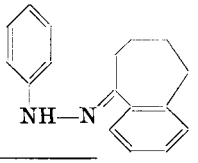
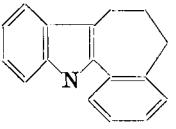
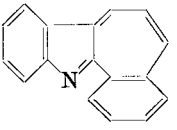


Fig. 1
1 Heptindol I 2 Benzheptindol I

Wir übertrugen unsere Dehydrierungsmethode auf analoge Verbindungen, bei denen die Dampfphasen-Dehydrierung noch nicht zum Ziele führte und beschreiben zunächst die Synthese von 1-Aza-2,3-7,8-dibenzazulen (V). Wie schon F. S. Kipping und A. E. Hunter[6]) zeigten, läßt sich 2,3-Benzsuberon-1 mit Phenylhydrazin zu III umsetzen, das wir im Gegensatz zu Kipping kristallisiert erhielten und das an der Luft unbeständig ist. Nach der Indol-Synthese von E. Fischer cyclisierten wir das Hydrazon III durch Zinkchlorid-schmelze, in besserer Ausbeute aber in siedendem Eisessig, zum Benz-heptindol, dem 1-Aza-2,3-7,8-dibenz-1,4,5,6-tetrahydroazulen (IV), dessen Absorptionsbanden im UV-Gebiet (Fig. 1, Kurve 2) gegenüber denen des einfachsten Heptindols I (Fig. 1, Kurve 1) erwartungsgemäß bathochrom verschoben sind. Die Dehydrierung von IV zum 1-Aza-2,3-7,8-dibenzazulen (V) mit Chloranil erbrachte in höhersiedenden Lösungsmitteln schlechtere Ergebnisse als die Dehydrierung des einfachen Heptindols. Als wir sie aber in siedendem Benzol vornahmen, erhielten wir das gewünschte Aza-azulen V in 25—30-proc. Ausbeute. Es schied sich in kleinen, dunkelroten Nadeln aus und bildete mit Säuren Salze, die sich in Wasser mit gelber Farbe lösten.

III 

IV 

V 

[6]) J. chem. Soc. [London] **79**, 602 (1901).

Die Spektren beider Aza-azulene II und V zeigen im UV-Gebiet (Fig. 2, Kurven 3 und 4) typische Azulenkurven. Die Absorptionsbanden des 1-Aza-2,3-benzazulens II (Kurve 3) sind nur wenig, die des 1-Aza-2,3-7,8-dibenzazulens im langwelligeren Teil (Kurve 4) stark bathochrom gegenüber denen des 1,2-Benzazulens verschoben (Kurve 2), wie das auch bereits früher beim Vergleich der Spektren von tricyclischen mit tetracyclischen, carbocyclischen Azulenen beobachtet wurde.

Die UV-Spektren des salzsauren Salzes des Aza-azulens II und seines Methyljodids (Fig. 2, Kurven 5 und 6) zeigen ebenfalls typische Azulenstrukturen. Die Hauptbanden liegen an den gleichen Stellen wie bei den entsprechenden Muttersubstanzen. Jedoch verringert der Elektronenentzug beim Übergang in die quartären Kationen die Schwingungsstruktur und wirkt damit glättend auf die Kurven.

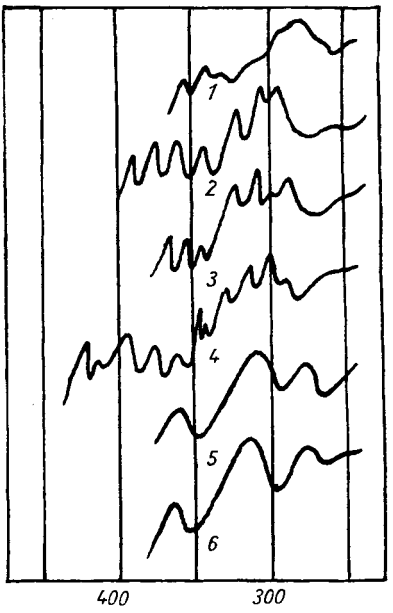


Fig. 2

1 Grundazulen
2 1,2-Benzazulen
3 1-Aza-2,3-benzazulen
4 1-Aza-2,3-7,8-dibenzazulen
5 1-Aza-2,3-benzazulen-hydrochlorid
6 1-Aza-2,3-benzazulen-methyljodid

Die Farbe der Lösung des 1-Aza-2,3-benzazulens (II) zeigt, daß die Banden (550 und 507 mμ, Fig. 3, Kurve 3) im sichtbaren Gebiet gegenüber denen des 1,2-Benzazulens (Fig. 3, Kurve 2) sehr stark nach kürzeren Wellen verlagert sind. Die Azagruppe in 1-Stellung übt also einen stark hypsochromen Einfluß aus. Beim 1-Aza-2,3-7,8-dibenzazulen (V) liegen die Absorptionsbanden (550 und 505 mμ, Fig. 3, Kurve 4) an den gleichen Stellen wie bei II, doch ist die Extinktion bei 550 mμ viel geringer als bei 505 mμ, so daß die Farbe des tetracyclischen Aza-azulens V in Lösung rein rot gegenüber der bläulichroten des tricyclischen Aza-azulens II ist.

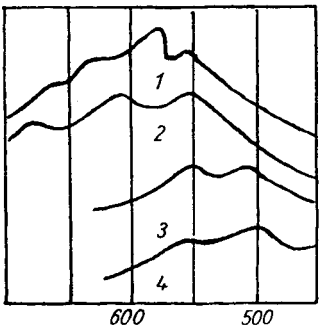


Fig. 3

1 Grundazulen
2 1,2-Benzazulen
3 1-Aza-2,3-benzazulen
4 1-Aza-2,3-7,8-dibenzazulen

Die Chloranil-Dehydrierung läßt sich nicht nur für die Synthese von Aza-azulenen, sondern im Gegensatz zu der Erfahrung von

Anderson[3]) auch für die Darstellung von carbocyclischen Azulenen verwerten. Über die Dehydrierung von bi- und tricyclischen Azulenbildnern zu Azulenen und Oxyazulenen werden wir in Kürze berichten.

Für die Unterstützung der Arbeit sind wir dem Leunawerk und der Agfa-Filmfabrik zu großem Dank verpflichtet. Die Verbrennungen wurden von R. Martin in der mikroanalytischen Abteilung des Instituts für organische Chemie der Universität Leipzig ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

1-Aza-2,3-benzazulen (II)

In die siedende Lösung von 5 g Heptindol in 100 ccm Amylalkohol wurden portionsweise 15 g Chloranil eingetragen. Nach 6-stündigem Sieden wurde der erkalteten, mit Äther verdünnten Lösung das Tetrachlorhydrochinon durch wiederholtes Ausschütteln mit Natronlauge entzogen. Die basischen Anteile gingen gelb in verd. Salzsäure, die mit Äther und Cyclohexan ausgeschüttelt wurde. Nach Alkalischmachen ließ sich das Azulen in Cyclohexan mit bläulichroter Farbe aufnehmen, wobei dunkle, feste Nebenprodukte ungelöst blieben. Nach nochmaliger gleichartiger Behandlung und Einengen der Cyclohexan-Lösung schied sich das analysenreine 1-Aza-2,3-benzazulen in langen, an Kaliumpermanganat erinnernden, in der Durchsicht roten Nadeln vom Schmp. 143° aus (0,993 g = 20%). Es löst sich in organischen Lösungsmitteln bläulichrot, in verd. Säuren unter Salzbildung mit orange-gelber Farbe.

$C_{13}H_9N$ (179,2)	Ber.	C 87,12	H 5,06	N 7,82
	Gef.	» 86,96	» 5,04	» 8,27

Das *Methyljodid* schied sich aus der Lösung von Aza-azulen in Jodmethyl nach kurzem Stehen als ziegelrotes Pulver ab, das aus der gelben Lösung in Methanol in roten Nadeln, die bei 232° (Zers.) schmolzen, kristallisierte.

$C_{14}H_{12}NJ$ (321,2)	Ber.	C 52,35	H 3,77	N 4,36
	Gef.	» 52,00	» 3,79	» 4,15

1-Aza-2,3-7,8-dibenz-azulen (V)

a) Das *Phenylhydrazon des 2,3-Benzsuberon-1* (III) wurde nach Entfernen unveränderten Phenylhydrazins mittels 1-proc. Schwefelsäure kristallisiert erhalten. Aus Alkohol umkristallisiert schmolz es bei 93° (Zers.).

b) Das *Benz-heptindol* (IV) schied sich nach 3- bis 4-stündigem Kochen des Phenylhydrazons III mit der doppelten Menge Eisessig in Nädelchen ab, die nach Umkristallisieren aus Methanol bei 98° schmolzen.

$C_{17}H_{15}N$ (233,3)	Ber.	C 87,51	H 6,48	N 6,00
	Gef.	» 87,43	» 6,36	» 5,81

c) Das 1-Aza-2,3-7,8-dibenzazulen V wurde durch 3-stündiges Erhitzen von 2 g Benz-heptindol (IV) mit 4,5 g Chloranil in 25 ccm Benzol dargestellt. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben beschrieben. Das Aza-azulen V wanderte in Cyclohexan gelöst über Aluminiumoxyd Brockmann ziemlich schnell als brauner Ring, während das 1-Aza-2,3-benzazulen (II) hierbei sehr fest gehalten wurde und mit Cyclohexan-Äther-Gemisch eluiert werden mußte. Aus der eingeengten

Cyclohexanlösung schied sich das Aza-azulen V analysenrein in roten Nädelchen aus, die sich in organischen Lösungsmitteln rot, in verd. Säuren als Salz gelb lösten und bei 119,5° schmolzen (Ausbeute 500 mg = 25%).

$C_{17}H_{11}N$ (229,3)	Ber.	C 89,05	H 4,84	N 6,11
	Gef.	» 88,87	» 5,00	» 6,22

Über acylierende Oxydation von Cycloolefinen und -ketonen mit Quecksilber-(II)- und -(I)-Salzen-(II)*)

Von *Wilhelm Treibs*,
Günther Lucius, *Helmut Kögler* und *Heinz Breslauer*[1])

(Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Leipzig)

In Mitteilung I hatten wir gezeigt, daß sich Cycloolefine und -ketone mittels Hg(II)-Salzen organischer Säuren acylieren lassen, und daß der Angriff neben der Doppelbindung bzw. in α-Stellung zur Carbonylgruppe erfolgt. Nach P. Karrer[2]) führt diese Abwandlung beim α-Ionon unter Wanderung der Doppelbindung zum 4-Acetoxy-β-ionon, also unter Allylverschiebung. A. Brenner und H. Schinz[3]) oxydierten nach unserer Methode 3,3-Dimethylcyclohexanon-(1) zum Ketol-acetat.

H. Inhoffen[4]) verwandte kürzlich die Hg-(II)-acetat-Oxydation bei der Synthese von Carotinoiden. Die Resultate sind sehr von der Konstitution der Cycloolefine und -ketone und von den Reaktionsbedingungen abhängig. Während sich z. B. das Δ_1-Menthen in guter Ausbeute oxydierend acylieren läßt, ist das Ergebnis beim analog gebauten Limonen unbefriedigend, obgleich dessen extracyclische Doppelbindung nicht angegriffen wird. Es muß also eine formelmäßig nicht ausdrückbare Wechselwirkung zwischen beiden Doppelbindungen bestehen.

*) Mitteilung I W. Treibs u. H. Bast, Liebigs Ann. Chem. **561**, 167 (1948).

[1]) Diplomarbeiten von G. Lucius, H. Kögler u. H. Breslauer, Universität Leipzig 1951 und 1952.

[2]) Helv. chim. Acta **34**, 1400 (1950).

[3]) Helv. chim. Acta **35**, 1619 (1952).

[4]) H. Inhoffen und W. Arend, Liebigs Ann. Chem. **578**, 177 (1953).

Man ist zunächst geneigt, einen gleichen Reaktionsverlauf bei der acylierenden Oxydation durch Quecksilber-(II)-acetat zu vermuten, wie bei der ähnlichen Abwandlung mittels Bleitetraacetats nach Criegee.

Für letztere nehmen amerikanische Forscher einen Radikalmechanismus an[5]). Doch erfolgt die Acylierung nach Criegee gleichzeitig an und neben der Doppelbindung, während Hg-(II)-acetat nur Acetate α,β-ungesättigter Alkohole gibt.

Erhitzt man ein Cycloolefin mit Quecksilber-(II)-acetat, so scheidet sich nach vorübergehender Lösung ein weißes Salz unter Freiwerden eines Mols Essigsäure aus, so daß konz. Lösungen vollständig erstarren. Erhitzt man stärker, so tritt Verflüssigung unter Abscheidung von metallischem Quecksilber ein. Die Salzabscheidung ist Hg-(I)-acetat. Die acetylierende Oxydation mittels Mercurisalzen ist also eine zweistufige Reaktion. Man kann die Abwandlung auch nur mit der ersten oder zweiten Stufe durchführen, wobei bei der ersten oftmals bessere Ausbeuten an Estern erhalten werden als bei der zweiten, oder bei der Gesamtreaktion. Die zwei Stufen der Oxydation eines Menthens lassen sich also folgendermaßen formulieren:

1. $C_{10}H_{18}+2\,Hg(OCOCH_3)_2=C_{10}H_{17}\,OCOCH_3+2\,HgO\,COCH_3+CH_3—COOH$
2. $C_{10}H_{18}+2\,HgOCOCH_3=C_{10}H_{17}OCOCH_3+2\,Hg+CH_3COOH$

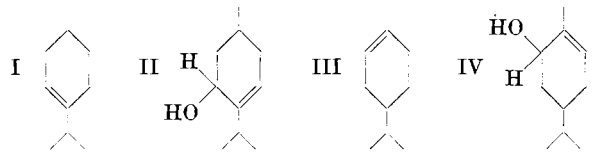
Aus d-Menthen-(3) (I) ($\alpha_D+80{,}9^0$) wurde in 80-proc. Ausbeute der völlig racemisierte Essigsäureester des Menthen-3-ol-5 (II) erhalten. Das Reaktionsmittel greift also nicht, wie in Mitteilung I angenommen, an der aktiven Methylengruppe neben der Doppelbindung, sondern unter Allylverschiebung wie beim α-Ionon nach Karrer[2]) an der Doppelbindung, und zwar über ein symmetrisches Zwischenprodukt an. Das Menthen-3-ol-5 (II) wurde als 3,5-Dinitrobenzoat und nach Chromsäureoxydation zum entsprechenden Keton durch dessen Semicarbazon und Oxim charakterisiert, die im Gemisch mit den gleichen Derivaten von Menthen-3-on-5, das wir nach Richtmann und Kremers[6]) aus inaktiven Menthen darstellten, keine Schmelzpunktsdepression gaben.

Um die Ausbeuten der beiden Teilprozesse kennenzulernen, wurde ein Mol d-Menthen-1 ($\alpha_D+58{,}8$) (III) mit 2 Mol Mercuri-acetat so lange auf 60—70° erwärmt, bis sich das Mercuro-acetat völlig abgeschieden hatte. Seine Menge betrug fast 2 Mol, die Ausbeute an völlig racemisiertem Menthenol-acetat 80%. Um 1 Mol Menthen-1 mit 2 Mol Mercuro-acetat umzusetzen,

[5]) Charles C. Price: Mechanism of Reactions at Carbon-Carbon Doublebonds, S 68 (Interscience Publishers Inc., New York 1946).

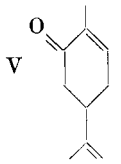
[6]) J. Amer. chem. Soc. **18**, 771 (1896); Chem. Zbl. **1897**, I, 104.

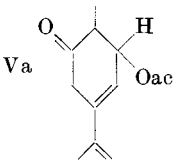
waren dagegen viel höhere Temperaturen (130—140°) notwendig, wobei 1,8 Mol metallisches Quecksilber abgeschieden und 65% völlig racemisiertes Menthenol-acetat erhalten wurden. Die Umsetzung verlief demnach in der ersten Stufe viel bereitwilliger als in der zweiten und ergab bessere Ausbeuten. Der entstandene Alkohol wurde zum Keton oxydiert, dessen Semicarbazon mit dem gleichen Derivat des inaktiven Carvotanacetons keine Schmelzpunktsdepression gab. Bei der Oxydation von d-Menthen-1 mit Hg-(II)- oder (I)-acetat entsteht also das Acetat des dl-Menthen-1-ol-6 (IV).

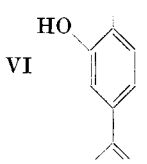


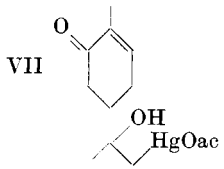
Unerwartete Ergebnisse zeitigte die Oxydation des Carvons (V) mit Hg-(II)-acetat. Während α,β-ungesättigte Ketone, wie Piperiton und Pulegon, unbefriedigende Ausbeuten an definierten Oxydationsprodukten gaben, setzte sich Carvon bereits bei 70°, wenn auch unvollkommen, mit Hg-(II)-acetat bis zum metallischen Quecksilber um. Es zeigte sich aber, daß die Ausbeute an flüchtigen Reaktionsprodukten von der Erhitzungsdauer abhing und sich mit längerem Erhitzen unter Polymerisation stark verminderte. Das Gemisch wurde daher bis zum Reaktionsbeginn direkt erhitzt, wobei unter Abscheidung von 90% Quecksilber in 60-proc. Ausbeute ein laugelösliches Phenol $C_{10}H_{12}$, das Dehydro-carvacrol (VI) erhalten wurde. Diese Verbindung, zugleich Phenol und Methylstyrol-Derivat, polymerisierte sich sehr schnell an der Luft, blieb aber im Dunkeln, bei Anwesenheit einer geringen Carvonmenge, unter Stickstoff eingeschmolzen, oder in Alkohol- und Ätherlösung, bes. in Gegenwart von Antioxydantien wie Hydrochinon, lange Zeit unverändert. Seine Konstitution wurde durch Addition von Brom, Jodzahl nach Hübl, vorsichtige Ozonisierung, die neben starker Polymerisation eine reichliche Formaldehydmenge ergab, und Reduktion zum Carvacrol mit Natrium und Alkohol bewiesen. Im hellen Licht wurde es schnell viskos und erstarrte bald zu einer glasigen Masse. Bei der Polymerisation konnte das allmähliche Verschwinden der extracyclischen Doppelbindung an der Abnahme der Jodzahl nach Hübl quantitativ verfolgt werden. Polymerisationsbeschleunigend wirkten Peroxyde, wasserfreies Zinntetrachlorid und besonders konz. Schwefelsäure. Das Polymere löste sich in Lauge, enthielt also noch die Phenolgruppen, sowie in organischen Lösungsmitteln. Die große Polymerisationsfreudigkeit des Dehydro-carvacrols dürfte einen Radikalmechanismus bei seiner Entstehung durch

Hg-(II)-Oxydation ausschließen. Die Dehydrierung des Carvons zum Dehydrocarvacrol kann nach den Erfahrungen an den Menthenen so erklärt werden, daß zunächst unter Allylverschiebung Angriff an der cyclischen Doppelbindung des Carvons (V) zum Ketol-ester (Va) erfolgt, der unter spontaner Abspaltung von Essigsäure und Enolisierung der Ketogruppe in das Dehydrocarvacrol (VI) übergeht.









Das Dehydrocarvacrol wurde in den Methyläther, das kristallisierte Benzoat und das Phenylurethan übergeführt, die viel geringere Polymerisationsneigung als das Ausgangsprodukt zeigten. Die freie Phenolgruppe im Methylstyrol übt also keine antioxygene und damit polymerisationsverhindernde, sondern eher eine polymerisationsbeschleunigende Wirkung aus. Das Dehydrocarvacrol kuppelte mit Phenyl-diazoniumsulfat.

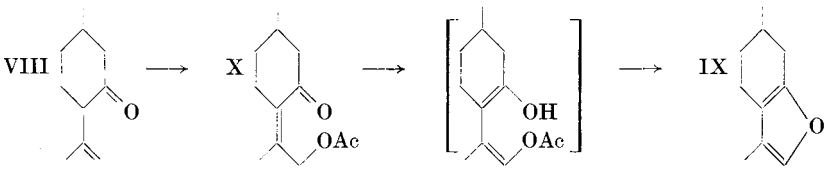
Ließ man dagegen wäßriges Quecksilber-(II)-acetat auf Carvon einwirken, so entstand in bekannter Reaktion eine Oxyacetoxy-verbindung (VII), die durch Umsetzung von 1 Mol Keton mit einem Mol Mercuriacetat entstanden war und mit Kochsalzlösung ein schwerlösliches Chlorid lieferte.

Sehr merkwürdig verlief auch die Einwirkung des Mercuri-acetats auf Isopulegon (VIII). Beim Erhitzen des äquimolekularen Gemisches färbte sich die Flüssigkeit tiefrot, dann gelb und schied metallisches Quecksilber aus. Die niedrigsiedenden Anteile besaßen hohe Drehung. Es war also keine Racemisierung eingetreten. Sie zeigten den typischen Geruch des Menthofurans, schieden beim Stehen unter vorhergehender Rotfärbung Kristalle vom Schmp. 186° aus, die mit dem Autoxydationsprodukt des Menthofurans (IX) identisch waren, und zeigten die charakteristischen Reaktionen dieses Oxyds, indem in essigsaurer Lösung Blaufärbung und mit Brom in Tetrachlorkohlenstoff eine blauviolette Färbung eintrat. Durch kolorimetrischen Vergleich der Blaufärbung mit der aus Standardlösungen von Menthofuran, das nach unserem Verfahren aus Pulegon über das Sulton dargestellt war[7]), wurde die aus Isopulegon erhaltene Menthofuranmenge im Destillat des Reaktionsproduktes zu 20—25% festgestellt. Das Oxyd wurde durch fraktionierte Destillation bis zur Drehung $\alpha_D^{20} + 52°13$ angereichert, mit

[7]) Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 85 (1936).

Natriumsulfit vom noch vorhandenen Keton befreit und zeigte nun die Konstanten des Menthofurans bei etwas niedrigerer Drehung. Mit Maleinsäure-anhydrid wurde das charakteristische Dienaddukt vom Schmp. 138° erhalten.

Es war zunächst erstaunlich, daß eine so oxydationsempfindliche Substanz wie Menthofuran, wenn auch in mäßiger Ausbeute, durch das Oxydationsmittel Mercuriacetat gebildet wurde. Wir stellten tatsächlich fest, daß Mercuriacetat auf Menthofuran augenblicklich unter Rotfärbung und Quecksilberabscheidung einwirkt. Das Oxyd kann also erst bei der Destillation aus einem thermisch unbeständigen Reaktionsprodukt (X) entstanden sein. Wir halten nach unsern bisherigen Erfahrungen folgenden Reaktionsmechanismus für möglich.



Die Entstehung des Menthofurans aus Isopulegon ist eine oxydative Dehydrierung und daher eine analoge Reaktion wie der oben beschriebene Übergang von Carvon in Dehydrocarvacrol. Da das Oxyd in ätherischen Ölen, z. B. in vielen Pfefferminzölen, mit Pulegon und Isopulegon vergesellschaftet ist, so dürfte es in der Pflanze ebenfalls durch einen biochemischen oxydativen Dehydrierungsprozeß aus diesen Ketonen entstanden sein.

Wir schließen aus der Oxydation des Carvons zum äußerst polymerisationsfähigen Carvacrol, daß die Mercuriacetat-Einwirkung auf Cycloolefine, wenigstens unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen, nicht über Radikale verläuft, wie wir in Mitteilung I annahmen, sondern als nucleophile Addition des Essigsäure-anions an die polarisierte Doppelbindung, gefolgt von einer Dehydrierung unter Doppelbindungsverschiebung, aufgefaßt werden kann.

Für die Unterstützung dieser Untersuchung sind wir der Firma Schimmel in Miltitz zu großem Dank verpflichtet, die dem einen von uns (G. Lucius) die Arbeit ermöglichte.

Beschreibung der Versuche

Menthen-3-ol-5 (II)

a) 41 g Menthen-3 (d_4^{20} 0,818; α_D^{20} +80,9°; n_D^{20} 1,4506) mit 96 g Mercuriacetat im Ölbad auf 130—150° erhitzt, gaben 35 g Ester vom Sdp. 93—94°/9; d_4^{20} 0,9409; α_D^{20} ±0; n_D^{20} 1,45 402.

$C_{12}H_{20}O_2$ (195) Ber. C 73,42 H 10,37 Mol.Gew. 195
Gef. » 73,80 » 10,37 » 192 (Verseif.)

b) 25 g Ester werden mit 10-proc. alkohol. KOH verseift. Das Menthenol siedete bei 93°/11. Es wurde in Pyridin/Benzol-Gemisch mit 3,5-Dinitro-benzoylchlorid in das Dinitrobenzoat vom Schmp. 136—137° übergeführt, das mit alkohol. Kalilauge verseift und mit Wasserdampf destilliert bei 93°/11 siedete.

d_4^{20} 0,9145; $\alpha_D^{20} \pm 0$; n_D^{20} 1,47 407.

$C_{10}H_{18}O$ (154,2) Ber. C 77,86 H 11,76
Gef. » 78,22 » 11,40

c) 5 g Menthenol werden mittels 3 g Chromsäure in 30 g Eisessig zum Keton vom Sdp. 92°/11 oxydiert. Das Semicarbazon schmolz bei 141—142°, das Oxim bei 66°. Beide krist. Verbindungen gaben mit den entsprechenden Derivaten des dl-Menthen-3-on-5, das nach Richtmann[6]) aus inaktivem Menthen-3 erhalten war, keine Schmp.-Depression.

Menthen-1-ol-6 (IV)

a) Wurde 1 Mol Menthen-1 mit 1,2,3 und 4 Mol Mercuriacetat in Eisessig auf 60—70° erhitzt, so werden maximal nur 2 Mol Mercuroacetat ausgeschieden. Die weitere Mercuriacetatmenge setzte sich nicht um.

b) Wurde $^1/_{10}$ Mol Menthen-1 mit $^2/_{10}$ Mol Mercuriacetat in Eisessig 2 Stunden lang auf 60—70° erhitzt, so wurden $^2/_{10}$ Mol Mercuroacetat ausgeschieden und 21,5 g Ester vom Sdp. 103°/9 erhalten.

d_4^{20} 0,9510; $\alpha_D^{20} \pm 0$; n_D^{20} 1,46 330.

Mol.Gew. Ber. 195 Gef. 202 (Verseif.)

c) Wurde $^1/_{10}$ Mol Menthen-1 mit $^2/_{10}$ Mol Mercuroacetat in Eisessig 2,5 Stunden auf 140—150° erhitzt, so wurden $^2/_{10}$ Äquivalente Quecksilber abgeschieden und 18,5 g Ester vom Sdp. 103°/9 erhalten.

d_4^{20} 0,9520; $\alpha_D^{20} \pm 0$; n_D^{20} 1,46 301.

Mol.Gew. Ber. 195 Gef. 194

d) Durch Verseifung der beiden Ester von b und c mit alkoholischer Kalilauge wurde das gleiche Menthen-1-ol-6 erhalten, das bei 100—101°/9 siedete.

d_4^{20} 0,9304; $\alpha_D^{20} \pm 0$; n_D^{20} 1,48 036.

e) Das Menthenol von d wurde mittels Chromsäure zum Keton von carvonartigem Geruch oxydiert, dessen Semicarbazon mit dem gleichen Derivat von inaktivem Carvotanaceton keine Depression gab.

Dehydro-carvacrol (VI)

a) 15 g frisch dest. Carvon vom Sdp. 111°/18 (d_{20} 0,9630; α_D^{20} + 59,1°; n_D^{20} 1,4998) wurden mit 32 g Mercuriacetat am Rückfluß bis zum Reaktionsbeginn erhitzt. Es erfolgte stürmisches Aufsieden und nach 10 Min. hatten sich 18—20 g oder 90—100% metallisches Quecksilber abgeschieden. Die abgegossene Flüssigkeit wurde i. V. destilliert, wobei zunächst die Essigsäure, dann 2 g unverändertes Carvon und schließlich ein Gemisch des Dehydrocarvacrols mit Carvacryl-acetat überging, dem das Phenol in Ätherlösung mittels 2n-Lauge entzogen wurde. Nach Neutralisieren der Laugeauszüge mit 2n-Schwefelsäure

Aufnehmen in Äther usw. wurden 8,5 g (65%) eines Öles von phenolischem Geruch und brennendem Geschmack erhalten, das bei 132°/14 destillierte.

d^{20} 1,0576; $\alpha_D \pm 0$; n_D^{20} 1,5587.

$C_{10}H_{12}O$ (148,2)	Ber.	C 81,08	H 8,12
	Gef.	» 80,67	» 8,23
Mol.Gew.	Ber. 148,2	Gef. 144,4 (Jodtitr. nach Hübl)	

b) Wurde 1 Mol Carvon mit 2 Mol Mercuroacetat auf die gleiche Art umgesetzt, so waren die Ergebnisse die gleichen.

c) 3 g Dehydro-carvacrol wurden in 40 ccm wasserfreiem siedendem Äthanol mit 5 g metall. Natrium behandelt. Das freie Phenol siedete bei 119 bis 120°/16. Sein Phenylurethan schmolz bei 135°, seine Nitrosoverbindung bei 153° in Übereinstimmung mit den Literaturdaten der entsprechenden Verbindungen des Carvacrols.

Menthofuran (IX)

a) Je 30 g Isopulegon wurden mit je 64 g Mercuriacetat auf 110° erhitzt, wobei sich die Flüssigkeit erst tiefrot und dann gelb färbte, worauf sich Quecksilber abschied. Das Reaktionsgemisch wurde i. V. destilliert und durch Schütteln mit Natrium-bicarbonat-lösung von Essigsäure befreit. 4 Umsetzungen wurden gemeinsam i. V. fraktioniert, wobei ein Harzrückstand von 55 g verblieb. Die Menthofuranmenge im Gesamtdestillat von 75 g wurde kolorimetrisch aus der Blaufärbung, die in essigsaurer Lösung an der Luft eintrat, angenähert zu 25 g ermittelt. Bei der fraktionierten Destillation siedete die erste Fraktion von 80—90°/12: d_4^{20} 0,9190; α_D^{20} + 52°13; n_D^{20} 1,48531. Sie schied an der Luft Kristalle ab, die, aus Methanol umkristallisiert, bei 186° schmolzen und mit dem Autoxydationsprodukt synthetischen Menthofurans keine Depression gaben. Das noch in der Fraktion vorhandene Isopulegon wurde mittels Semicarbazidlösung unter Stickstoff in das Semicarbazon übergeführt. Durch Wasserdampfdestillation wurde ein Menthofuran erhalten, das bei 75—80°/14 siedete: d_4^{20} 0,962; α_D^{20} + 85°; n_D^{20} 1,4821. Reines synthetisches Menthofuran siedet bei 80°/14: d_4^{14} 0,972; α_D^{20} + 92°0; n_D^{20} 1,4890.

Das Maleinsäure-anhydrid-Addukt des Reaktionsproduktes schmolz nach wiederholtem Umkristallisieren bei 138° und gab mit dem gleichen Derivat aus synth. Menthofuran vom Schmp. 138° keine Depression.

Die Synthese des d,l-2-Lupinins und des d,l-2-Lupinans

Von *Karl Winterfeld* und *Ernst Schneider*

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn)

(Mit 5 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 20. März 1953)

Lupinin trägt in 1-Stellung am Chinolizidinring eine Oxymethylgruppe. Strukturisomere sind bisher in der Natur nicht aufgefunden worden. Zur Vervollständigung der Kenntnis derartiger Chinolizidin-Abkömmlinge wurden inzwischen das d,l-3-Oxymethylchinolizidin (3-Lupinin)[1]) und jetzt auch das d,l-2-Oxymethylchinolizidin (2-Lupinin) (IV) aufgebaut.

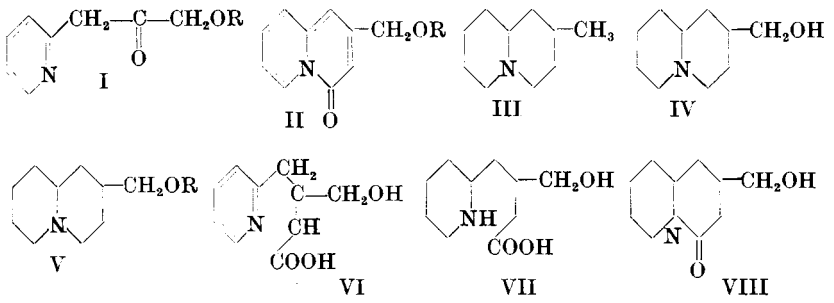
Als Ausgangsmaterial diente 1-Äthoxy-2-oxo-3-(2-pyridyl)-propan (I), das auf 3 verschiedenen Wegen erhalten wurde.

1. Durch Kondensation von Picolyllithium mit Äthoxyessigsäureäthylester.

2. Wurde Äthoxyessigsäurechlorid als Reaktionspartner verwandt, so war dies ohne Einfluß auf die Ausbeute, ebenso die umgekehrte Zugabe von Picolyllithium zu der Äthoxyessigsäurechloridlösung.

3. Eine dritte Möglichkeit bot die Kondensation von 2-Picolin mit Äthoxyessigsäureäthylester bei Gegenwart von Kaliumamid in flüssigem Ammoniak[2]) (Ausbeute 22,8%).

Eine beträchtliche Erhöhung der Ausbeute gelang erst durch Anwendung der Esterkomponente im Unterschuß im Verhältnis 1 : 2, wobei der in Alkohol gelöste Ester unter kräftigem Rühren in die Picolyllithium-Lösung in einem Guß zugegeben wurde (Ausbeute 75%).



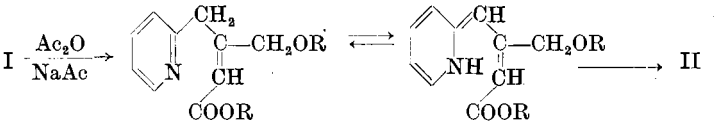
[1]) Liebigs Ann. Chem. **578**, 173 (1952).

[2]) D. R. Howton u. D. R. V. Golding, J. org. Chemistry **15**, 1 (1950).

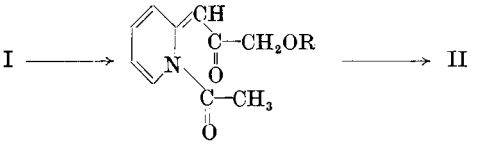
Die weitere Aufgabe bestand nun darin, einen geeigneten Reaktionsweg und -partner zu finden, der, entweder an der Oxogruppe oder am Stickstoff angreifend, den Chinolizinringschluß ermöglichte. Von einer Grignardreaktion wurde abgesehen, da hierbei sowohl Chinolizidin- als auch Indolizidinbildung erfolgen kann. Bei der Umsetzung nach Reformatzki trat nur ein Teil von I in Reaktion. Die Hauptmenge bildete mit dem Zink ein schön kristallines Metallchelat. Eine Anlagerung von Acetylen an die Ketogruppe, analog der Phytol-Synthese von G. Fischer und K. Löwenberg[3]), fand nicht statt. Eine weitere Möglichkeit bot noch die Knoevenagel-Synthese, jedoch erfolgte auch bei höherer Temperatur keine Umsetzung.

Wurde dagegen I nach Perkin mit Essigsäureanhydrid und frisch geschmolzenem Natriumacetat im Ölbad 4 Stunden erhitzt, so schied sich nach dem Abkühlen eine dunkle, kristalline Masse aus, die nicht dem erwarteten Reaktionsprodukt (VI) entsprach, sondern einer Verbindung $C_{12}H_{13}O_2N$. Es war zwar Eintritt von 2 Kohlenstoffatomen in das Molekül erfolgt, aber unter gleichzeitiger Abspaltung von 2 Mol Wasser. Das Reaktionsprodukt war gut löslich in Petroläther und ließ sich sowohl sauer als auch schwach alkalisch mit organischen Lösungsmitteln ausschütteln. Die Äthergruppe war unverändert geblieben, wie die Äthoxybestimmung ergab. Dagegen mußte Ringschluß am Stickstoff erfolgt sein, die gebildete Laktamgruppe ließ sich mit Säure aufspalten zu VI, dabei trat eine bedeutende Farbaufhellung ein. Für den Reaktionsmechanismus lassen sich 2 Möglichkeiten in Betracht ziehen.

1. Normaler Verlauf im Sinne der Perkinschen Reaktion.



2. Acetylierung am Stickstoff mit anschließendem Ringschluß.



Das 2-Äthoxymethyl-4-oxochinolizin (II) sollte nunmehr zum 2-Äthoxymethyl-4-oxochinolizidin (VIII) hydriert werden. Es wurde aber mehr als die für 4 Doppelbindungen berechnete Menge

[3]) Liebigs Ann. Chem. **475**, 183 (1929).

Wasserstoff angelagert. Das Hydrierungsprodukt, ein schwach gelb gefärbtes Öl, lieferte 2 Fraktionen, zuerst einen tiefsiedenden Anteil, der nahezu sauerstofffrei war. Sowohl der Sauerstoff der Laktamgruppe als auch der Äthersauerstoff war eliminiert worden. Darüber hinaus war Abspaltung von 2 Kohlenstoffatomen erfolgt. Der Stickstoff war tertiär gebunden (negativer Ausfall des Feigl- und Duke-Testes). Mit Pikrinsäure bildeten sich gelbe Kristalle. Die Analyse entsprach der Zusammensetzung $C_{10}H_{19}N \cdot C_6H_3O_7N_3$.

Die katalytische Hydrierung hatte demnach zum 2-Lupinan (III) geführt. Durch das Vorhandensein von 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen waren zwei verschiedene Kombinationen optischer Isomeren möglich (α- und β-Lupinan). Es gelang, zwei Pikrate von verschiedenem Aussehen und Schmelzpunkt zu fassen: 1. Ein Pikrat vom Schmp. 141° und 2. ein bei 126—127° schmelzendes, derbkristallines Pikrat. Beide besaßen die Zusammensetzung eines Lupinin-Pikrates und bewiesen damit das Vorliegen zweier diastereomerer Lupinane, die, da sie innerhalb eines Grades (75 bis 76°/11) übergingen, durch Destillation nicht getrennt werden konnten. Die Zerlegung des höher schmelzenden Pikrates mit LiOH führte zu einer öligen Base vom Sdp. 75—76°/11. Sie lieferte ein kristallines Jodhydrat und Jodmethylat, ferner ein Goldsalz.

Der höher siedende Anteil des Hydrierungsproduktes stellte das gesuchte 2-Lupinin (IV) dar. Ausbeute 32,7%. Mengenmäßig überwog das 2-Lupinan (45,8%). Um die Ausbeute zugunsten des 2-Lupinins zu verschieben, wurde erst die Laktamgruppe von II mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Der Äthyläther des 2-Oxymethylchinolizins (V) zersetzte sich jedoch bei der Destillation i. V. Daher wurde er unmittelbar der katalytischen Hydrierung unterworfen. Beim Versetzen mit Salzsäure färbte sich die Lösung schwarzviolett, hellte sich jedoch im Verlauf der katalytischen Hydrierung mehr und mehr auf und wurde schließlich farblos. Die Aufarbeitung ergab wieder einen leicht- und einen schwerflüchtigen Anteil. Ersterer stellte 2-Lupinan dar (76%), letzterer 2-Lupinin (4,8%).

Um die leichte Spaltbarkeit des Äthers zu verhindern, wurde II 2 Tage mit konz. HCl stehen gelassen und die überschüssige HCl i. V. entfernt. Die hinterbliebene 3-Oxymethyl-4-(2-pyridyl)-Δ 2,3-crotonsäure (VI) wurde umkristallisiert und analysiert. Eine Sauerstoffbestimmung ergab die Anwesenheit von 3 Sauerstoffatomen im Molekül, d. h. die Laktamgruppe hatte sich unter Aufnahme von einem Mol Wasser geöffnet. Die Äthyläthergruppe war ebenfalls unter diesen Bedingungen gespalten worden. Nach der katalytischen Hydrierung mit PtO_2 wurde aus dem Hydrochlorid die 3-Oxymethyl-4-(2-piperidyl)-buttersäure (VII) als schwach gelb gefärbtes Öl über das Silbersalz gewonnen.

Zu dem gleichen Ergebnis führt die Titration des Hydrochlorids in abs. Alkohol mit alkoholischer KOH bis zum isoelektrischen Punkt. Die hydrierte Säure schloß bei der Destillation den Ring zu VIII, das Laktam ging als schwach gelb gefärbtes Öl über. Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid führte zum 2-Lupinin. Es stellt im Gegensatz zum kristallinen 1- und 3-Lupinin ein zähes Öl dar. Das Pikrat wurde in zwei analysengleichen, aber schmelzpunktverschiedenen Formen erhalten. In Analogie zum 1- und 4-Lupinan wurde die bei 110° schmelzende Form als d,l-α- und die bei 99° schmelzende Form als d,l-β-Lupinin-Pikrat bezeichnet. α- und β-Lupinin stehen im Verhältnis der Diastereomerie zueinander. Das Pikrolonat wurde ebenfalls in 2 schmelzpunktverschiedenen Formen gefaßt. In dem gleichzeitigen Auftreten der beiden Diastereoisomeren dürfte der Grund zu suchen sein, daß 2-Lupinin bei Zimmertemperatur nicht erstarrt und die meisten Derivate nur in öliger Form erhalten werden. Die Schmelzpunkte der Salze und Derivate von 2-Lupinin und 2-Lupinan liegen durchweg tiefer als die der entsprechenden Strukturisomeren. Die nachstehend wiedergegebenen Ultrarotspektren des 2-Lupinans und 2-Lupinins zeigen mit denen vom 4-Lupinan bzw. 1- und 3-Lupinin weitgehende Übereinstimmung.

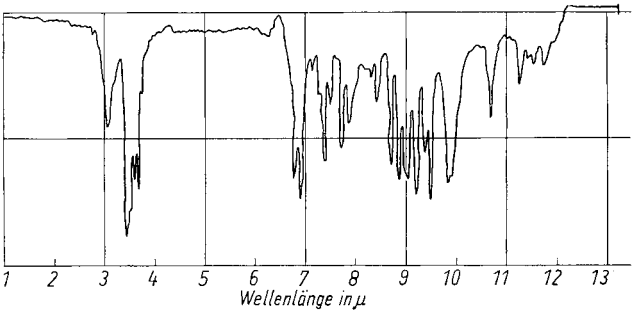


Fig. 1. 1-Lupinin

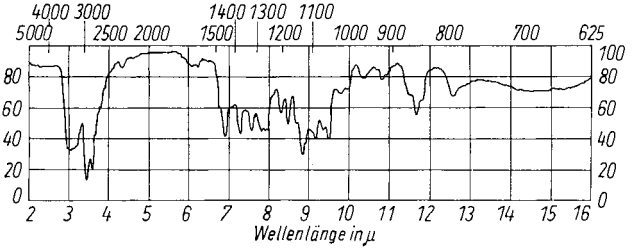


Fig. 2. 2-Lupinin

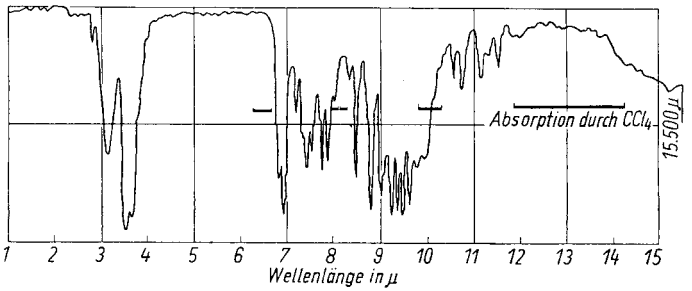


Fig. 3. 3-Lupinin

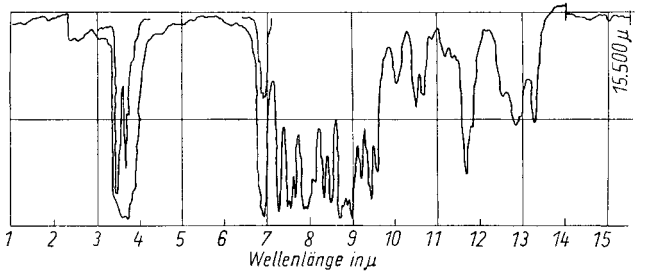


Fig. 4. 2-Lupinan

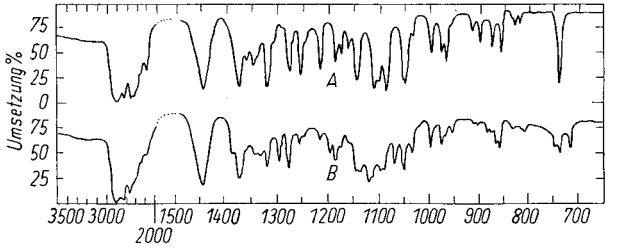


Fig. 5. 4-Lupinan

Bei dieser Gelegenheit sei darauf hingewiesen, daß in der Veröffentlichung von K. Winterfeld und C. Heinen (l. c.): „Zur Kenntnis des 3-Lupinins" die Bezeichnungen der beiden dort wiedergegebenen Absorptionsspektren vertauscht sind.

Das Ultrarotspekrum von d,l-2-Lupinan wurde von Herrn Prof. Dr. R. Mecke, Freiburg i. Br., aufgenommen, das des d,l-2-Lupinins von Samuel P. Sadtler, Philadelphia (USA). Beiden Herren sei an dieser Stelle für ihre Liebenswürdigkeit gedankt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem „Fonds der Chemie" sage ich für die Förderung meinen aufrichtigen Dank. K. W.

Beschreibung der Versuche

Äthoxyessigsäureäthylester

a) Veresterung mit gasförmiger HCl nach Reynold C. Fuson und B. H. Woycik[4]). 42 g Äthoxyessigsäure lieferten 30 g Ester = 56,3% d. Th.

b) Mit Toluolsulfonsäure. Die Veresterung geschah in Benzol in kontinuierlichem Verfahren. Ausbeute 85%.

c) Mit Schwefelsäure. 127 g Äthoxyessigsäure wurden in 125 ccm Benzol gelöst, mit 2 ccm konz. Schwefelsäure und 120 ccm Äthanol versetzt. Nach einstündigem Stehen wurde $1^1/_2$ Stunden gekocht, bis keine nennenswerte Wasserabscheidung mehr zu bemerken war. Die Lösung wurde nach dem Erkalten mit 200 ccm Wasser, dann mit 200 ccm 1-proc. Natriumbicarbonatlösung gewaschen und weiter wie üblich behandelt.

Sdp. 69°/24. Ausbeute 143,8 g = 89,3% d. Th.

Umsetzung von Äthoxyessigsäureäthylester mit Picolyllithium (I)

a) Mit der Carbonylkomponente im Überschuß

Zu einer Picolyllithiumlösung[5]) aus 5,3 g ($^3/_4$ Mol) Lithium, 60 g Brombenzol ($^3/_8$ Mol) und 35 g 2-Picolin ($^3/_8$ Mol) in 350 ccm abs. Äther wurden unter kräftigem Rühren 58 g (0,4 Mol) Äthoxyessigsäureäthylester so schnell, wie es die äußerst stürmische Reaktion erlaubte, zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wurde noch $^1/_2$ Stunde gerührt und dann das Reaktionsgemisch mit 600 ccm n/1-HCl im Verlauf einer Viertelstunde unter Eiskühlung versetzt. Die ätherische Schicht wurde abgetrennt und noch einmal mit 50 ccm n/1-HCl durchgeschüttelt. Die vereinigten salzsauren Auszüge wurden karbonatalkalisch zunächst mit 200 ccm Äther und dann noch siebenmal mit je 100 ccm Äther ausgezogen. Es hinterblieb ein rotbraunes Öl vom Sdp. 115—116°/2. Gelbes Öl, das sich beim Stehen rot färbt. Ausbeute 14,4 g = 21,4% d. Th.

b) Mit Picolyllithium im Überschuß

Picolyllithium aus 13,9 g Lithium (2 Grammatom) in 700 ccm abs. Äther, 105 ccm (157 g = 1 Mol) Brombenzol und 97 ccm (93,1 g = 1 Mol) 2-Picolin wurden unter kräftigem Turbinieren in einem 2-Liter-Filtrierstutzen in einem Guß zu einer Lösung von 70 g Äthoxyessigsäureäthylester (0,5 Mol) in 250 ccm abs. Äther gegeben. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 30 Min. gerührt, und dann unter Rühren und Eiskühlung 200 ccm Wasser und 200 ccm konz. Salzsäure gegeben. Die salzsaure Schicht wurde abgetrennt, mit 20-proc. Natronlauge neutralisiert und anschließend mit Sodalösung alkalisch gemacht. Sdp. 115—117°/1,5. Ausbeute 71,5 g = 75,3% d. Th.

Pikrat. 1 g I wurde in wenig Essigester gelöst und mit überschüssiger Pikrinsäure in Essigester versetzt. Feine gelbe Nädelchen. Schmp. 118,5—119° (aus Methanol).

$C_{10}H_{13}O_2N \cdot C_5H_3O_7N_3$ (229)	Ber.	C 47,06	H 3,92	N 13,72
	Gef.	» 47,53	» 3,91	» 13,45

Semicarbazon. 0,2 g Semicarbazid · HCl wurden in 4 ccm Wasser mit 2 ccm einer Natriumacetatlösung (1+4) und I in Alkohol versetzt und dann kräftig durchgeschüttelt. Nach 8 Tagen schieden sich nach Zusatz von Wasser schöne schimmernde Blättchen ab. Schmp. 64—66° (aus Petroläther).

---

[4]) Org. Syntheses **13**, 260 (1933).

[5]) Woodward u. Kornfeld, Org. Syntheses **29**, 44 (1949).

2,4-Dinitrophenylhydrazon. I wurde in Alkohol gelöst zu einer Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Alkohol, der einige Tropfen verd. HCl zugesetzt waren, gegeben. Nach zweistündigem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde nach dem Erkalten bis zur bleibenden Trübung mit Wasser verdünnt. Durch fraktionierte Kristallisation wurden braune, derbe Kristalle erhalten. Schmp. 212—214° u. Zers.

Äthoxyessigsäurechlorid. In einen Zweihalskolben, der mit Rückflußkühler und Tropftrichter versehen war, wurden 56 g Thionylchlorid und im Verlauf einer $^3/_4$ Stunde 35 g Äthoxyessigsäure gegeben. Das überschüssige Thionylchlorid wurde durch Destillation entfernt und der Rückstand destilliert. Sdp. 126—127°. Ausbeute 32 g = 77,9% d. Th.

Umsetzung von Äthoxyessigsäurechlorid mit Picolyllithium zu I

Eine Picolyllithiumlösung aus 3,5 g Lithium, 40 g Brombenzol und 23 g 2-Picolin in 250 ccm abs. Äther wurde unter Rühren rasch zu einer Lösung von 32 g Äthoxyessigsäurechlorid in 100 ccm abs. Äther gegeben. Das Reaktionsprodukt wurde noch eine halbe Stunde gerührt und dann unter Eiskühlung mit 250 ccm gesättigter Ammoniumchloridlösung allmählich versetzt. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und dreimal mit je 100 ccm Äther extrahiert. Den vereinigten Ätherextrakten wurden die basischen Bestandteile durch Ausschütteln mit 250 ccm n/1-HCl entzogen. Die Lösung wurde sodaalkalisch sechsmal mit je 100 ccm Äther extrahiert. Sdp. 117—125°/3,5. Ausbeute 9 g = 20% d. Th.

Pikrat: Schmp. 118—119° (aus Methanol).

Kondensation von 2-Picolin und Äthoxyessigsäureäthylester mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak

In die Lösung von Kaliumamid[6]) wurden unter Rühren im Verlauf von 6 Min. 8 g 2-Picolin eingetropft. Die Lösung färbte sich rotbraun. Dann wurden 21 g Äthoxyessigsäureäthylester im Verlauf von 8 Min. eingetropft. Dabei hellte sich die Lösung mehr und mehr auf und war zum Schluß gelb. Im Verlauf von 7 Stunden erwärmte sich die Lösung unter ständigem Rühren auf Zimmertemperatur. Zur Erleichterung des Rührens wurden jede Stunde 50 ccm Äther zugesetzt. Dann wurden 8,5 g Ammoniumchlorid in 50 ccm Wasser vorsichtig zugegeben. Die ätherische Schicht wurde abgetrennt, die wäßrige Schicht 4mal mit je 50 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden mit 120 ccm n/1-HCl ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wurde mit gesättigter Pottaschelösung alkalisch gemacht und 6mal mit je 50 ccm Äther extrahiert. Gelbes Öl, Sdp. 122—125°/4, dessen Pikrat den gleichen Schmp. besaß wie I. Ausbeute 3,5 g = 22,8% d. Th.

Äthyläther des 2-Oxymethyl-4-oxochinolizins (II)

In einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben wurden 60 g frisch destilliertes I, 100 g Essigsäureanhydrid „Merck" und 45 g frisch geschmolzenes Kaliumacetat 2 Stunden auf 130—140° erhitzt. Nach dem Erkalten wurden die organischen Bestandteile mit Chloroform herausgelöst, die Lösung über Pottasche getrocknet und nach Entfernung des Lösungsmittels i. Hochv. destilliert. II ging bei 145—150° als gelbes Öl über, das in der Vorlage zu derben gelben Kristallen erstarrte. Schmp. 64,5°. Ausbeute 45,7 g = 67,1% d. Th.

$C_{12}H_{13}O_2N$ (203)	Ber.	C 70,94	H 6,45	N 6,89	O 15,76	C_2H_5O	22,16
	Gef.	» 70,89	» 6,54	» 6,63	» 15,76	»	21,93

[6]) Golding u. Howton, J. org. Chemistry **15**, 1 (1950).

2-Lupinan (III)

10,15 g II wurden in 100 ccm Eisessig gelöst, mit 0,5 g Platinoxyd versetzt und hydriert. Nach 7 Stunden waren 4990 ccm H_2 angelagert. (Ber. für 4 H_2 5000 ccm). Nach Zugabe von weiterem Katalysator wurden noch 2005 ccm H_2 angelagert, worauf die Reaktion zum Stillstand kam. Vom Katalysator wurde abfiltriert, der Eisessig i. V. abdestilliert und der Rückstand karbonatalkalisch mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand i. V. destilliert.

Fraktion A 3,5 g vom Sdp. 99—102°/24.

Fraktion B 2,9 g vom Sdp. 90—92°/1,5.

Ein geringer Rest verharzte im Kolben.

Fraktion A erwies sich als d,l-2-Lupinan.

$C_{10}H_{19}N$ (153)	Ber.	C 78,36	H 12,5	N 9,14
	Gef.	» 76,91	» 11,66	» 8,83

Pikrat. Eine Probe, in wenig Alkohol gelöst, wurde mit alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt. Sofort fiel ein gut kristallisiertes Pikrat aus. Schmp. 141° (aus Methanol).

$C_{10}H_{19}N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (382)	Ber.	C 50,26	H 5,76	N 14,65
	Gef.	» 50,14	» 5,86	» 14,40

Fraktion B bestand aus d,l-2-Lupinin.

$C_{10}H_{19}ON$ (169)	Ber.	C 70,95	H 11,24	N 8,28
	Gef.	» 70,15	» 10,70	» 8,04

Äthyläther des 2-Oxymethylchinolizins (V)

Zu einer Lösung von 4,2 g fein gepulvertem $LiAlH_4$ in 200 ccm abs. Äther wurde eine Lösung von 35 g II in 200 ccm abs. Äther so zugegeben, daß die Reaktionsmischung gelinde im Sieden blieb. Anschließend wurde noch 2 Stunden zum Sieden erhitzt und über Nacht stehengelassen. Durch vorsichtiges Eintropfenlassen von 15 ccm Wasser wurde die Verbindung zerlegt. Nach halbstündigem Rühren wurde filtriert, der Niederschlag zweimal mit je 75 ccm kochendem Alkohol gewaschen und anschließend in einer Soxhlet-Apparatur mit Äther extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt. Es hinterblieb ein weingelbes Öl.

Pikrat. Eine Probe wurde mit alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt. Unter beträchtlicher Farbvertiefung schied sich ein schwarzes, öliges Pikrat ab, das nach eintägigem Stehen erstarrte. Schmp. 96°. Die Schmelze erschien im durchscheinenden Licht unter dem Mikroskop tiefgrün.

2-Lupinan (III)

Das Öl wurde in 200 ccm 2n-HCl aufgenommen, wobei sich die Lösung tiefgrün-violett färbte, mit Platinoxyd versetzt und hydriert. Im Verlauf von $1^1/_2$ Tagen wurden 20,5 l H_2 angelagert (Ber. 21,55 l H_2). Vom Katalysator wurde abfiltriert und i. V. eingeengt. Zur Entfernung eventuell gebildeter Neutralstoffe wurde die Lösung mit 50 ccm Äther durchgeschüttelt, dann mit 20-proc. Natronlauge stark alkalisch gemacht und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die Ätherauszüge wurden über Pottasche getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand über eine mit Raschig-Ringen gefüllte Kolonne i. V. destilliert. Die Hauptmenge bestand aus 2-Lupinan und ging zwischen 80—82°/16 über. Ausbeute 20,1 g = 76,21% d. Th.

Die höher siedende Fraktion, Sdp. 90—92°/1, bestand aus 2-Lupinin. Ausbeute 1,4 g = 4,8%.

Derivate des 2-Lupinans

Pikrat. 10 g frisch dest. III wurden mit dem gleichen Vol. Alkohol verdünnt und mit alkoholischer Pikrinsäurelösung bis zur sauren Reaktion versetzt, das ausgefallene Pikrat gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Ausbeute 22,3 g = 89% d. Th. Schmp. 136,5—138° (einmal aus Methanol und zweimal aus Äther umkristallisiert).

Aus den Mutterlaugen ließen sich durch vorsichtiges Einengen weitere Pikratfraktionen gewinnen, die durchweg in einem Intervall von 116—128° schmolzen. Bei den Mittelfraktionen waren deutlich die verschiedenen Kristallformen des α- und β-Lupinanpikrates zu erkennen, die sich nebeneinander abgeschieden hatten. Aus den letzten Fraktionen gelang es durch Umkristallisation ein Pikrat vom Schmp. 126—127° zu erhalten.

$C_{10}H_{19}N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (382)	Ber.	C 50,26	H 5,76	N 14,65
	Gef.	» 50,22	» 6,05	» 14,70

Zerlegung des Pikrates

20 g des bei 137—138° schmelzenden Lupinan-pikrates wurden mit 60 ccm gesättigter LiOH-Lösung versetzt und dreimal mit je 60 ccm Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde noch zweimal mit je 10 ccm gesättigter LiOH-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Bei der Destillation erhielt man eine wasserklare, leicht bewegliche Flüssigkeit vom Sdp. 75—76°/11. Ausbeute 6,9 g = 80,1% d. Th.

$C_{10}H_{19}N$ (153)	Ber.	C 78,36	H 12,5	N 9,14
	Gef.	» 77,16	» 12,16	» 9,14

Jodhydrat. Wurden 0,3 g III mit 0,5 ccm 70-proc. Jodwasserstoffsäure versetzt, so schied sich über Nacht das Jodhydrat in feinen Nädelchen ab. Schmp. 159 bis 160° (aus Essigester mit wenigen Tropfen Alkohol).

Jodmethylat. Beim Erwärmen von 0,3 g von III mit überschüssigem Jodmethyl schied sich eine ölige Schicht ab, die vom Rande her kristallin erstarrte. Schmp. 202—204° (aus Essigester/Methanol).

Pikrolonat. 0,2 g von III mit alkoholischer Pikrolonsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt, ergaben ein gelblich gefärbtes, schön kristallines Pikrolonat. Schmp. 175—179°.

Goldsalz. Beim Versetzen von 0,3 g III in verd. Salzsäure mit 10-proc. Goldchloridlösung schied sich ein öliges Goldsalz ab, das nach zweitägigem Stehen im Eisschrank kristallin erstarrte. Schmp. 75—78°. Aus der Mutterlauge konnte bei längerem Stehen noch eine geringe Menge eines zweiten kristallinen Goldsalzes gefaßt werden, das unter dem Mikroskop deutlich zwei verschiedene Kristallformen aufwies: 1. Derbe quadratische Kristalle Schmp. 79—80°. 2. Zu Sternchen zusammengesetzte flachseitige Prismen. Schmp. 99—100°.

3-Oxymethyl-4(2-pyridyl)-Δ2,3-crotonsäure (VI)

30 g von II wurden mit 30 ccm konz. Salzsäure 2 Tage stehengelassen. Dann wurden weitere 30 ccm konz. HCl zugegeben und bis zur völligen Lösung auf dem Wasserbad gelinde erwärmt. Die überschüssige HCl wurde i. V. durch Erhitzen auf dem Wasserbad entfernt. Der Rückstand erstarrte zu einer grauen Kristallmasse, die mit 20 ccm reinem kaltem Aceton gewaschen wurde. Schmp. 156° u. Zers. Ausbeute 33 g = 97,3% d. Th.

$C_{10}H_{12}O_3NCl$ (229,5)	Ber.	N 6,11	O 20,91	C_2H_5O 22,84
	Gef.	» 6,12	» 20,33	» 0,30

3-Oxymethyl-4(2-piperidyl)-buttersäure (VII)

32 g von VI wurden in 100 ccm 2n-HCl gelöst und mit 0,5 g Platinoxyd als Katalysator hydriert. Im Verlauf von 2 Tagen wurden 12,8 l Wasserstoff angelagert (Ber. 12,5 l). Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und i. V. eingedampft. Der zurückbleibende Syrup erstarrte bald zu einer weißen Kristallmasse. Schmp. 182,5—183,5°. Ausbeute 30,5 g = 92,1% d. Th.

28 g des Hydrochlorids wurden in 50 ccm Wasser bei 40° eine halbe Stunde mit 40 g Silbercarbonat behandelt. Vom Silberchlorid wurde abfiltriert und in das noch warme Filtrat Schwefelwasserstoff eingeleitet. Die vom Silbersulfid abfiltrierte Lösung wurde i. V. auf dem Wasserbad eingedampft. Es hinterblieb ein bernsteingelbes Öl, das keine Tendenz zur Kristallisation zeigte. Ausbeute 18 g = 76% d. Th.

2-Oxymethyl-4-oxochinolizidin(4-Oxo-2-lupinin) (VIII)

18 g von VII wurden i. Hochv. destilliert. Bei 120—123° ging ein schwach gelb gefärbtes Öl über. Sdp. 164—167°/2. Ausbeute 15,6 g. Bei der erneuten Destillation wurde neben einem Vorlauf von 0,5 g, der einen schwach positiven Feigl-Test gab, das Laktam als farblose Flüssigkeit erhalten. Sdp. 104—106°/0,001. Ausbeute 14,65 g = 89,4% d. Th.

$C_{10}H_{17}O_2N$ (183)	Ber.	C 65,57	H 9,3	N 7,65	O 17,5
	Gef.	» 65,63	» 8,51	» 7,46	» 18,25

2-Lupinin (IV)

In einem 1-l-Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler — letzterer war mit einem Einleitungs- und einem P_2O_5-Rohr versehen — wurde eine ätherische Lösung aus 6 g $LiAlH_4$ und 500 ccm abs. Äther 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dazu wurde eine Lösung von 14,5 g VIII in 150 ccm abs. Äther so eingetropft, daß der Äther gelinde im Sieden blieb (Dauer etwa $^1/_2$ Stunde).

Nach dem Stehen über Nacht wurde noch eine Stunde am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung durch vorsichtiges Eintropfenlassen von 18 ccm Wasser zerlegt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und noch dreimal mit je 50 ccm siedendem Äthanol extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand destilliert. Die Hauptmenge ging bei 137—140°/18 über. Bei erneuter Destillation lag der Sdp. bei 137—138°/18. Ausbeute 10,75 g = 80,3% d. Th.

$C_{10}H_{19}ON$ (169)	Ber.	C 71,0	H 11,24	N 8,28	O 9,5
	Gef.	» 69,79	» 11,20	» 8,32	» 10,4

Derivate des 2-Lupinins

Pikrat. 0,3 g der Base wurden in 1 ccm Äther mit ätherischer Pikrinsäurelösung bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Das sofort ausfallende ölige Pikrat kristallisierte innerhalb von 8 Tagen. Schmp. 98—106° (aus Isopropanol).

Durch fraktionierte Kristallisation wurde hieraus ein Pikrat vom Schmp. 110° (A) gewonnen, das in Form feiner gelber Nädelchen anfiel. Aus den Mittelfraktionen vom Schmp. 90—95° wurde durch mehrmaliges Umlösen aus Äthanol bzw. Essigester ein Pikrat (B) vom Schmp. 99—100° erhalten.

$C_{10}H_{19}ON$ (398)	Ber.		C 48,24	H 5,53	N 14,07
	Gef.	A	» 48,01	» 5,65	» 13,88
	»	B	» 48,29	» 5,85	» 13,67

Jodhydrat. 0,4 g IV wurden mit 70-proc. Jodwasserstoffsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Das Reaktionsprodukt erstarrte im Vakuumexsikkator über P_2O_5 zu weißen Nadeln. Schmp. 142—143° (aus Essigester-Alkohol).

Pikrat des Phenylurethans. 1 g von IV wurde mit 1 g Phenylcyanat versetzt. Unter Erwärmen fand Reaktion statt. Das überschüssige Phenylcyanat wurde i. V. abdestilliert. Der Rückstand erstarrte beim Stehen über Nacht im Eisschrank zu einer schwach gelb gefärbten glasigen Masse. Zur Überführung in ein kristallisiertes Derivat wurde das Phenylurethan in Alkohol gelöst und mit alkoholischer Pikrinsäure gefällt. Das in öliger Form ausfallende Pikrat erstarrte bald. Schmp. 184—185° (aus Methanol).

p-Nitrobenzoesäureester. 0,75 g IV wurden in 2 ccm abs. Alkohol mit einer Lösung von 0,7 g p-Nitrobenzoylchlorid in 2 ccm abs. Alkohol versetzt. Unter Erwärmen erfolgte sofortige Abscheidung eines weißen Niederschlages. Nach dem Stehen über Nacht wurde die Mischung mit 5 ccm Wasser versetzt und dreimal mit 5 ccm Äther ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde unter Eiskühlung mit festem Kaliumcarbonat gesättigt und durch dreimaliges Ausschütteln mit je 20 ccm Äther der Ester extrahiert. Bei der Destillation wurde ein gelbes Öl gewonnen, das keine Neigung zur Kristallisation zeigte. Mit alkoholischer Pikrinsäurelösung ließ es sich in ein kristallines Pikrat überführen. Durch selektive Umkristallisation wurden zwei verschiedene Pikrate erhalten:

1. Aus Äthanol Schmp. 197—199°.
2. Aus Methanol-Acetonitril Schmp. 226° u. Zers.

Phthalestersäure. 0,7 g IV wurden in 10 ccm abs. Benzol gelöst und mit 0,6 g Phthalsäureanhydrid $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbad gekocht. Danach wurde das Benzol abdestilliert, der Rückstand erstarrte über Nacht zu einer glasharten honiggelben Masse. Nach dem Umlösen aus Essigester-Methanol schieden sich aus dem viskosen Rückstand nach mehrwöchigem Stehen büschelförmig angeordnete Kristalle ab. Schmp. 160—162° (aus Methanol).

Pikrolonat. 0,3 g IV wurden in 1 ccm Alkohol gelöst und mit alkoholischer Pikrolonsäurelösung bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Zur Kristallisation wurde die Lösung auf etwa $^1/_5$ ihres Volumens eingeengt. Beim Stehen im Eisschrank schieden sich Kristalle ab. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol

1. strahlig angeordnete gelbe Nadeln, Schmp. 150—152°,
2. derbe, bräunliche Platten, Schmp. 170—172°.

Hydrochlorid des p-Aminobenzoesäureesters. 1,3 g IV wurden in 20 ccm Benzol gelöst und mit 1,5 g p-Nitrobenzoylchlorid 1 Stunde auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das ausgefallene Hydrochlorid des Esters, ein dickflüssiges Öl, abgetrennt, mit überschüssigem reinem Eisenpulver gut durchgemischt und mit Wasser zu einer dicken Paste verrührt. Unter Erwärmen bis auf 40° setzte Reaktion ein. Das Ende der Reaktion wurde daran erkannt, daß beim kräftigen Umrühren der Reaktionsmischung keine Temperatursteigerung mehr eintrat. Dem Reaktionsprodukt wurde der Ester durch wiederholte Extraktion mit Benzol entzogen. Nach dem Abdestillieren des Benzols wurde der Rückstand in 2 ccm Methanol aufgenommen und mit methanolischer Salzsäure neutralisiert. Beim Eindunsten der Lösung weiße Kristalle, Schmp. 208—210° (aus abs. Alkohol).

Die Synthese des d,l-4-Lupinins

Von *Karl Winterfeld* und *Erich Müller*

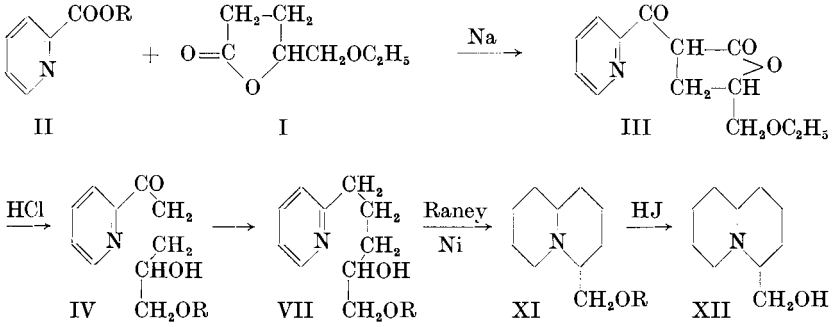
(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn)

(Eingegangen am 30. März 1953)

(Mit 1 Figur im Text)

Bei dem Bromcyanabbau einer nicht extrem gereinigten Lupininprobe (Schmp. 59—65°) erhielten K. Winterfeld[1]) und F. W. Holschneider neben β-Methylpicolinsäure und Chinolinsäure noch zwei weitere Abbauprodukte, die nicht aus dem l-Lupinin, sondern nur aus einem strukturisomeren Begleitalkaloid entstanden sein konnten, das die Oxymethylgruppe in 4-Stellung trägt. K. Winterfeld gab diesem Strukturisomeren den Namen „Allolupinin" (4-Lupinin). Es war nun wichtig, die physikalischen Daten dieser Verbindung zu erfahren, um sie von dem in der Hauptmenge vorliegenden l-Lupinin trennen zu können. Möglicherweise ist 4-Lupinin auch identisch mit dem von J. F. Couch[2]) in Lupinus palmeri S. Wats aufgefundenen Tetralupin.

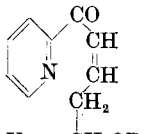
Die Synthese des 4-Lupinins gelang auf folgendem Wege:



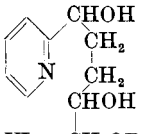
Winterfeld, Holschneider und Friedländer[3]) hatten schon früher versucht, 4-Lupinin darzustellen. Die Synthese scheiterte, wie erst jetzt festgestellt werden konnte, daran, daß bei der Aufspaltung des Ketolactons III zum 1-(2-Pyridyl)-1-oxo-4-oxy-5-äthoxypentan (IV) und anschließender Destillation Wasseraustritt erfolgt unter Bildung von 1-(2-Pyridyl)-1-oxo-5-äthoxypenten-2- (V). Damit erklärt sich der unterschiedliche Verlauf der katalytischen Hydrierung von IV, das nach früheren Beobachtungen erheblich

[1]) Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 137 (1931).
[2]) J. Amer. chem. Soc. **56**, 2434 (1934).
[3]) Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **277**, 192 u. 221 (1939).

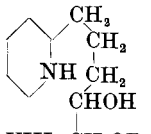
mehr Wasserstoff anlagerte, als der Berechnung entsprach. Das damals erhaltene Hydrierungsprodukt war nicht das erwartete 1-(2-Piperidyl)-1,4-dioxy-5-äthoxypentan (analog VI), sondern das 1-(2-Piperidyl)-1-oxy-5-äthoxypentan. Die anschließende Einwirkung von PBr_3 konnte demnach nicht zu dem erwarteten Ringschluß führen. Um die Dehydratisierung zu vermeiden, war es notwendig, die in 1-Stellung befindliche Oxogruppe aus IV zu eliminieren, die den Wasseraustritt begünstigt. Die Clemmensen-Reduktion von IV lieferte ein zähflüssiges, stark hygroskopisches Öl, das noch alle Sauerstoffatome enthielt und statt des erwarteten 1-(2-Pyridyl)-4-oxy-5-äthoxypentan (VII) das 1-(2-Pyridyl)-1,4-dioxy-5-äthoxypentan (VI) darstellt. Die Reduktion der Oxogruppe war auf der Stufe des sekundären Alkohols stehengeblieben.



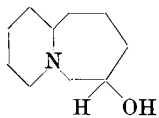
V



VI



VIII [IX: CH_2OH]



X

Erst mit Hilfe der modifizierten Wolff-Kishner-Reduktion[4]) gelang die Eliminierung der Oxogruppe. Die Ausbeute an 1-(2-Pyridyl)-4-oxy-5-äthoxypentan (VII) betrug hierbei 75—82 Proc. Versuche, aus VII durch Bromierung der Oxygruppe und innere Alkylierung ein Pyridoniumsalz zu erhalten, waren erfolglos. Daher wurde VII katalytisch zum 1-(2-Piperidyl)-4-oxy-5-äthoxypentan (VIII) hydriert, das wachsartig fest war. Durch sorgfältige Kristallisation aus n-Pentan gelang die Auftrennung in zwei scharfschmelzende isomere Verbindungen (Schmp. 76,5—77,5 ° und Schmp. 55—56,5 °). Da durch die katalytische Hydrierung ein neues Asymmetriezentrum eingeführt worden war, war mit dem Auftreten von zwei diastereomeren Formen zu rechnen. Das nächste Ziel war nun, aus VIII durch Wasserabspaltung den Ringäther zu gewinnen. Es gelang dies weder durch Erhitzen auf 320°, noch durch Einwirkung von KOH oder Natriumamid in siedendem Xylol. Durch Austausch der Hydroxylgruppe gegen Halogen und anschließende Abspaltung von Halogenwasserstoff mit Natriumäthylat wurde bei einer Temperatur unterhalb 30 ° ein Monohalogen-Derivat erhalten, das bei dem Versuch, den Ring zu schließen, das Ausgangsmaterial zurücklieferte. Wurde jedoch PBr_5, bzw. Bromwasserstoff-Eisessig angewandt, so entstand unter Abspaltung der Äthyläther-Gruppe ein

[4]) D. Todd, Org. Reactions IV, 385, 2. Aufl. 1949 u. Huang Milon, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2487 (1946).

Dibromderivat (IXa), das mit Natriumäthylat eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{10}H_{19}ON$ lieferte. Da der Feigl-[5]) und Duke-[6]) Test negativ ausfiel, war auf jeden Fall Ringschluß erfolgt, wobei aber auf Grund der Summenformel offenblieb, ob das Oxymethylchinolizidin (XII) oder ein Azabicyclo-(0,4,5-)-undekanol-3 (X) vorlag. Für die letztere Annahme spricht die Tatsache, daß es nicht gelang, ein kristallines Salz bzw. Jodmethylat zu erhalten, und der Siedepunkt von X deutlich von dem des 4-Lupinins abwich.

Wurde 1-(2-Piperidyl)-4,5-dibrompentan mit wenig Kaliumcarbonatlösung 2 Stunden gekocht, so erfolgte glatt Austausch der beiden Bromatome gegen OH (IX).

IX enthielt zwei alkoholische Hydroxylgruppen, aber keine Äthergruppe. Um zum 4-Lupinin zu gelangen, wurde VII mit Raney-Nickel bei 210° und 100—250 atü hydriert. Neben dem gesuchten 4-Lupininäther (XI) (47%) entstanden noch 34% der offenen Piperidinbase (VIII). Letztere ließ sich durch nochmalige Reduktion mit Raney-Nickel ebenfalls in XI überführen. Durch Erhitzen mit 57-proc. Jodwasserstoffsäure gelang die Spaltung des Äthers. Nach kurzem Kochen mit gesättigter KOH-Lösung resultierte ein zähes, gelbes Öl, das bei 111—112°/5 destillierte. Das zähflüssige Destillat erstarrte allmählich zu einer harten, verfilzten Kristallmasse (Schmp. 16—44°). Das Diastereomerengemisch ließ sich durch fraktionierte Kristallisation aus n-Pentan in zwei Formen erhalten:

a) Schmp. 44,5—46° d,l-α-4-Lupinin,
b) Schmp. 16—18,5° d,l-β-4-Lupinin.

Eine Reihe von Derivaten (Jodmethylat, Pikrat, p-Nitrobenzoesäureester-, p-Aminobenzoesäureester-hydrochlorid) wurden aus dem Diastereomerengemisch dargestellt. Das Infrarot-Spektrum,

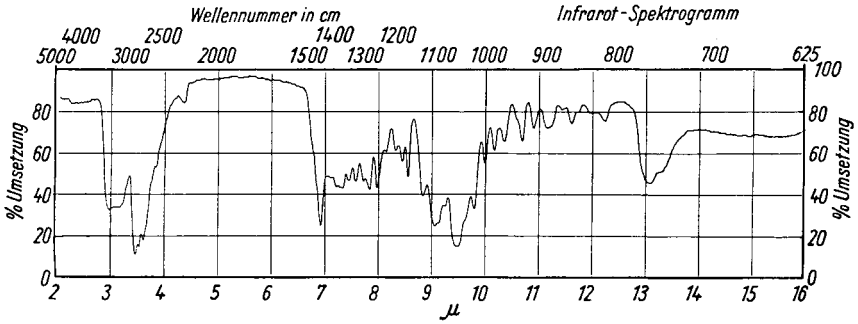


Fig. 1

[5]) Z. analyt. Chem. **115**, 449 (1939).
[6]) Ind. Engng. Chem., analyt. Edit. **17**, 196 (1945).

das liebenswürdigerweise von den Herren Prof. Mecke, Freiburg i. Br. und P. Sadtler, Philadelphia (USA) aufgenommen wurde, zeigt weitgehende Übereinstimmung mit dem des 1-,2- und 3-Lupinins.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem „Fonds der Chemie" sage ich für die Förderung meinen aufrichtigen Dank. K. W.

Beschreibung der Versuche

δ-Äthoxy-γ-valerolakton (I). Darstellung nach H. Leuchs[7]) aus 157 g δ-Chlor-γ-valerolakton und 40,7 g Natrium in 870 ccm 99,7-proc. Alkohol. Sdp. 127 bis 129°/14. Ausbeute 139 g = 82% d. Th.

2-Picolinsäure wurde durch Oxydation von 2-Picolin nach Black und Depp[8]) dargestellt. Schmp. 136—138°. Ausbeute 57% d. Th.

2-Picolinsäureäthylester (II) nach R. Camps[9]). Sdp. 123—124°/13. Ausbeute 52% d. Th.

(2-Pyridyl)-α-(δ-äthoxy-γ-valerolaktonyl)-keton (III)

In einem mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen 1-l-Dreihalskolben wurden in 250 ccm abs. Benzol 21,5 g feinzerschnittenes Kalium suspendiert. Unter gutem Rühren wurde eine Mischung von 82,9 g II und 78,5 g I auf einmal zugefügt und der Tropftrichter zweimal mit je 10 ccm Benzol nachgespült. Nach 5 Min. setzte unter Erwärmung und Wasserstoffentwicklung die Kondensation ein. Der Kolbeninhalt färbte sich undurchsichtig dunkelgrün. Die Temperatur wurde 1 Stunde durch gelegentliches Kühlen mit Eiswasser auf 20—30° gehalten. Dann wurde noch 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad erwärmt, wobei die letzten Kaliumschnitzel in Lösung gingen. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurden 100 ccm Wasser hinzugefügt und die abgetrennte Benzolschicht wurde 4-mal mit je 20 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Auszüge wurden dann tropfenweise mit 25 ccm Eisessig versetzt, bis keine weitere Trübung mehr entstand. Das ausgeschiedene dunkelrot-braune Öl wurde in 100 ccm Chloroform aufgenommen und die wäßrige Phase 5-mal mit je 30 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurde i. V. destilliert. Goldgelbes viskoses Öl, Sdp. 163—166°/0,003. Ausbeute 95,3 g = 69% d. Th.

$C_{13}H_{15}NO_4$ (249,3)	Ber.	C 62,70	H 6,07	N 5,62	O 25,68
	Gef.	» 61,97	» 6,05	» 5,74	» 25,30

Thiosemicarbazon. Eine methanolische Lösung von III wurde mit einer wäßrigen Lösung von Thiosemicarbazid 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Feine Drusen, Schmp. 124—125° (aus Methanol).

1-(2-Pyridyl)-1-oxo-4-oxy-5-äthoxypentan (IV)

In einem 1-l-Rundkolben mit Rückflußkühler wurden 94,5 g von III mit 500 ccm konz. Salzsäure auf 120—130° erhitzt. Das Ende des Rückflußkühlers war mit einem Glasrohr verbunden, das in ein mit Wasser gefülltes Becherglas

[7]) Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 1960 (1909); **40**, 301 (1907).
[8]) J. org. Chemistry **14**, 14 (1949).
[9]) Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **240**, 347 (1902).

tauchte. Die Dekarboxylierung des Laktons gab sich durch einen kräftigen CO_2-Strom zu erkennen. Nach 20 Min. langem Erhitzen wurde das Reaktionsgemisch i. V. (16 mm, 100°) zum Sirup eingedampft, in wenig Wasser gelöst und carbonat-alkalisch mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Pottasche und Entfernen des Lösungsmittels hinterblieb ein braunes, schwach durchsichtiges Öl, das Permanganat, Brom oder Jod in Chloroform schlagartig entfärbt und an der Luft sehr schnell verharzt. Ausbeute 83 g = 92% d. Th.

2,4-Dinitrophenylhydrazon. Zu der Lösung von IV in 2n-Essigsäure wurde eine heißgesättigte Lösung von 2,4 Dinitrophenylhydrazin in 2n-Essigsäure gegeben. Gelber flockiger Niederschlag. Nach dem Einengen auf dem Wasserbad und Verdünnen mit Wasser. Schmp. 167—168° (aus Methanol).

Semicarbazon. IV wurde mit einer Lösung von Semicarbazid und Natriumacetat in wenig Wasser und etwas Methanol versetzt. Nach 20-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad schieden sich harte, farblose Kristalle ab. Schmp. 251—252° u. Zers.

Reineckat. Bei der Zugabe von gesättigter Reineckesalzlösung zu der Lösung von IV in 2n-HCl schieden sich mikrokristalline, violettrote Kristalle aus. Schmp. 117—118° (aus salzsäurehaltigem Wasser).

1-(2-Pyridyl)-1-oxo-5-äthoxypentan (V)

Bei der Destillation von IV i. V. bildete sich unter Wasserabspaltung ein dünnflüssiges, schwach gelbgrün fluoreszierendes Öl. Sdp. 85—87°/0,001.

$C_{12}H_{15}NO_2$ (205,52)	Ber.	C 70,30	H 7,37	N 6,83	O 15,59
	Gef.	» 69,43	» 7,23	» 6,83	» 16,25

2,4-Dinitrophenylhydrazon. Zu der konz. Lösung von V in 2n-Essigsäure wurde eine heißgesättigte Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2n-Essigsäure gegeben. Beim Abkühlen schieden sich Kristalle aus. Schmp. 167—168° (aus Methanol).

1-(2-Pyridyl)-1,4-dioxy-5-äthoxypentan (VI)

4,5 g V wurden in einem Kolben mit Rückflußkühler mit einer Suspension von 23 g Zinkflitter (mit 1 g Sublimat amalgamiert) und 15 ccm konz. HCl eine Stunde zum Sieden erhitzt. Dann wurden 15 ccm HCl zugegeben und nach 3 Stunden noch 10 ccm. Über Nacht wurde das Reaktionsgemisch auf 100° gehalten. Dann wurde vom restlichen Zink abfiltriert, mit Wasser auf 200 ccm verdünnt und unter Pufferung mit Natriumacetat in der Wärme das Zink als Sulfid gefällt. Die Fällung wurde siedend heiß filtriert, mit HCl angesäuert, i. V. eingeengt und vom abgeschiedenen Natriumchlorid abgesaugt. Das Filtrat wurde carbonatalkalisch ausgeäthert. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat und Entfernen des Lösungsmittels hinterblieb ein schwach gelbes, hoch viskoses, hygroskopisches Öl, Sdp. 131—134°/0,002. Ausbeute 2,15 g = 48% d. Th.

$C_{12}H_{19}NO_3$ (225,32)	Ber.	C 64,01	H 8,52	N 6,23	O 21,35
	Gef.	» 64,00	» 8,57	» 6,17	» 21,37

Reineckat. Beim Versetzen der in 2n-HCl gelösten Verbindung VI mit gesättigter Reineckesalzlösung schieden sich violettrote feine Kristalle aus. Schmp. 135—137° (aus Wasser mit wenig Salzsäure).

1-(2-Pyridyl)-4-oxy-5-äthoxypentan (VII)

88 g IV wurden mit 180 g 84-proc. Hydrazinhydrat und 250 ccm Methanol in einem Kolben mit Rückflußkühler 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Dann wurde der Kolben mit einem absteigenden Kühler verbunden, der an einem Vakuumvorstoß einen Rundkolben trug. Der Saugansatz des Vakuumvorstoßes war mit

einem Gasometer verbunden. In den Destillationskolben wurden nun noch 10 g (0,43 Mol) Natriumhydroxyd gegeben und ein Thermometer in das Destillationsgut eingeführt. Auf einem Metallbad wurde zum Sieden erhitzt. Bis zu einer Temperatur von 110° gingen Methanol, Hydrazinhydrat und Wasser über, dann begann die Stickstoffentwicklung, die zwischen 110—120° quantitativ erfolgte. (Ber. 9500 ccm, Gef. 9200 ccm = 97% N_2). Dann wurde noch 2 Min. auf 150° erhitzt und nach dem Abkühlen mit 50 ccm Wasser versetzt und ausgeäthert. Nach dem Trocknen mit Pottasche und Entfernen des Äthers hinterblieb ein schwach gelbes, viskoses, hygroskopisches Öl, das gegen Brom und Jod beständig war. Sdp. 165—170°/3,5. Ausbeute 68 g = 82% d. Th.

$C_{12}H_{19}NO_2$ (209,35)	Ber.	C 69,00	H 9,16	N 6,70	O 15,30
	Gef.	» 68,64	» 8,99	» 6,83	» 15,99

1-(2-Piperidyl)-4-oxy-5-äthoxypentan (VIII)

44,3 g von VII wurden in 75 ccm 2n-HCl gelöst, mit Wasser auf 200 ccm verdünnt und katalytisch mit 0,6 g PtO_2 hydriert. In 11 Stunden wurden 15,95 l H_2 angelagert (Ber. 15,40 l). Vom Katalysator wurde abfiltriert, i. V. eingeengt und der entstandene Sirup in 50 ccm Wasser aufgenommen. Dann wurde ätzalkalisch 3-mal mit je 50 ccm und 4-mal mit je 25 ccm Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Pottasche und Entfernen des Lösungsmittels hinterblieben 43,5 g hellgelbes Öl, das über Nacht kristallin erstarrte. Ausbeute 41 g = 90% d. Th. Schmp. 50—71°, Sdp. 142—143°/1,5.

$C_{12}H_{25}NO_2$ (215,40)	Ber.	C 66,95	H 11,69	N 6,53	O 14,85
	Gef.	» 66,21	H 11,27	» 6,67	» 15,49

Durch sorgfältige fraktionierte Kristallisation aus n-Pentan wurde VIII mit einer Ausbeute von etwa 5% in zwei schmelzpunktreine Fraktionen zerlegt.

1. Fraktion Schmp. 76,5—77,5°

$C_{12}H_{25}NO_2$ (215,40)	Ber.	C_2H_5O 20,93	Gef. C_2H_5O 20,70

2. Fraktion Schmp. 55,0—56,5°.

$C_{12}H_{25}NO_2$ (215,40)	Ber.	C 66,95	H 11,69
	Gef.	» 66,66	» 11,43

Pikrat. VIII wurde in Essigester mit einer kaltgesättigten Lösung von Pikrinsäure in Essigester versetzt. Nach Zugabe von etwas abs. Äther schieden sich harte Kristalle ab. Schmp. 151—152° (aus Essigester-Äther).

1-(2-Piperidyl)-4,5-dioxypentan (IX)

6,0 g von VIII wurden in 30 ccm mit HBr gesättigtem Eisessig nach 45-stünd. Stehen bei Zimmertemperatur i. V. bei 100° destilliert. Der sirupöse Rückstand wurde in 30 ccm Wasser mit 15 g Natriumacetat versetzt. Das ausgeschiedene farblose Öl gab eine positive Beilsteinreaktion und einen positiven Ausfall der Feigl-Reaktion. Es wurde mit 10 g Kaliumcarbonat 2 Stunden gekocht. Am nächsten Tag wurde carbonatalkalisch mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen mit Pottasche und Entfernen des Lösungsmittels farbloses, sehr hygroskopisches Öl. Sdp. 175—180°/3,0.

$C_{10}H_{21}NO_2$ (187,34)	Ber.	O 17,10	C_2H_5O	0,00
	Gef.	» 17,08	»	0,35

1-Aza-bicyclo-(0,4,5)-undekanol-3 (X)

4 g von VIII wurden mit 20 ccm Bromwasserstoff-Eisessig 44 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann i. V. der Eisessig und Bromwasserstoff abdestilliert. Das zurückbleibende Bromid-hydrobromid wurde in

50 ccm abs. Alkohol aufgenommen und mit einer Lösung von Natriumäthylat (aus 1,2 g Natrium und 70 ccm Alkohol) in Alkohol 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Mit alkoholischer Salzsäure wurde angesäuert und i. V. eingedampft. Das sirupöse Hydrochlorid kristallisierte in rautenförmigen Schuppen. Es wurde in wenig Wasser aufgenommen und ätzalkalisch ausgeäthert. Nach dem Trocknen mit Pottasche und Entfernen des Lösungsmittels hinterblieben 3,1 g Rohprodukt, aus dem durch 2-malige fraktionierte Destillation X erhalten wurde. Sdp. 112—116°/3,5.

$C_{10}H_{19}NO$ (169,32)	Ber.	C 70,95	H 11,32	N 8,27	O 9,44
	Gef.	» 70,17	» 11,26	» 8,20	» 10,73

Schwach gelbes, hygroskopisches, dickflüssiges Öl, das keine kristallinen Salze lieferte.

4-Lupinin-äthyläther (XI)

Auf 45,4 g (0,22 Mol) VII in 500 ccm abs. Dioxan und 5 g Raney-Nickel wurde in 1-l-Druckautoklaven mit elektromagnetischer Rührung Wasserstoff bei Zimmertemperatur aufgepreßt. Beim Einsetzen des Rührers fiel der Anfangsdruck von 90 auf 80 atü ab. Das entspricht einer Wasserstoffanlagerung von 5 l (Ber. für 3 Doppelbindungen 15,6 l). Der Autoklav wurde innerhalb einer Stunde auf 215° aufgeheizt. Im Bereich von 180—210° machte sich noch einmal ein starker Druckabfall bemerkbar. Die Temperatur wurde dann 1 Stunde bei 200—210° konstant gehalten. Insgesamt wurden 17,5 l H_2 angelagert. Die Dioxanlösung wurde salzsauer eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und ätzalkalisch ausgeäthert. Nach dem Trocknen mit Pottasche und Entfernen des Äthers wurde i. V. destilliert.

Fraktion 1 102—105° (20 g).

Fraktion 2 120—152° (16 g).

Fraktion 1 gab nach erneuter Destillation keinen Feigl- und Duke-Test auf sekundäre Amine, demnach war also Chinolizidin-Ringschluß eingetreten.

Fraktion 2 dagegen gab einen positiven Ausfall bei der Feigl-Duke-Reaktion.

Fraktion 1 stellt ein farbloses, leicht bewegliches Öl dar, das sich auch bei längerem Stehen an der Luft nicht verfärbt. Ausbeute 20 g = 47%.

$C_{12}H_{23}NO$ (197,39)	Ber.	C 73,20	H 11,73	N 7,10	O 8,09	C_2H_5O 22,86
	Gef.	» 72,75	» 11,20	» 7,33	» 8,70	» 20,42

Pikrat. Beim Versetzen von XI mit überschüssiger kaltgesättigter, ätherischer Pikrinsäurelösung fielen feine gelbe Nadeln aus. Schmp. 141—142° (aus viel abs. Äther).

Goldsalz. XI wurde in salzsaurer Lösung mit 10-proc. Goldchloridlösung versetzt. Sofort fielen feine Nadeln aus. Schmp. 121—122° (aus salzsäurehaltigem Wasser).

Fraktion 2, Schmp. 54—72°, wurde durch Misch-Schmp. als VIII identifiziert. Ausbeute 10 g = 34% d. Th.

4-Lupinin (XII). 12,4 g XI wurden mit 150 ccm 57-proc. Jodwasserstoffsäure (d-1,7) 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und dann i. V. zu einem dunkelbraunen Sirup eingedampft. Der Rückstand wurde noch warm mit 50 ccm Wasser durchgearbeitet, wobei der größte Teil in Lösung ging. Nach Zusatz von 20 g Kaliumhydroxyd schied sich ein dunkelbraunes, halogenhaltiges Öl ab, das nach längerem Erhitzen halogenfrei wurde. Nach halbstündigem Sieden am Rückflußkühler wurde mit Kaliumhydroxyd ätzalkalisch ausgeäthert. Nach dem Trocknen

mit Pottasche und Entfernen des Äthers wurde i. V. destilliert. Sdp. 111—115°. Ausbeute 7,1 g = 67%.

$C_{10}H_{19}NO$ (169,32)	Ber.	C 70,95	H 11,32	N 8,27	O 9,44
	Gef.	» 70,19	» 10,10	» 8,44	» 9,93

Jodmethylat. XII wurde mit Jodmethyl vermischt. Nach 1 Min. hatten sich harte, weiße Kristalle abgeschieden. Schmp. 263—265° (aus Aceton-Äthylalkohol).

Goldsalz. XII wurde in 2n-Salzsäure mit 10-proc. Goldchloridlösung versetzt. Gelbe Kristallnadeln, Schmp. 158—160° (aus salzsäurehaltigem Wasser).

Pikrat. XII wurde in abs. Alkohol mit ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt. Warzenförmige Kristalle, Schmp. 104—105° (aus Wasser).

p-Nitrobenzoesäureester-hydrochlorid. 0,9 g XII in 2 ccm Benzol wurde mit einer Lösung von 2 g p-Nitrobenzoylchlorid in Benzol 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Feine weiße Kristallnadeln. Schmp. 203—205° (aus Aceton). Ausbeute 1,6 g = 84% d. Th.

p-Aminobenzoesäureester-hydrochlorid. Die Nitroverbindung wurde mit 5 g Ferrum reduktum vermischt und mit Wasser zu einer steifen Paste angerieben. Durch Kühlen mit Eiswasser wurde die Temperatur auf 30° gehalten. Nach einer Stunde war die Reduktion beendet. Das bröckelige Reaktionsgemisch wurde an der Luft getrocknet und mehrmals mit siedendem Benzol extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Alkohol aufgenommen und mit methanolischer Salzsäure neutralisiert. Schmp. 140—144° (aus Essigester-Alkohol).

(Abgeschlossen am 10. Juni 1953)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1953 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

581. Band

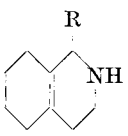
Die Darstellung von Oktahydro-isochinolin-Derivaten durch Ringschluß

Von *Rudolf Grewe*, *Rolf Hamann*, *Günter Jacobsen*, *Elisabeth Nolte* und *Kurt Riecke*

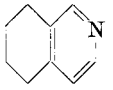
(Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel)

(Eingelaufen am 2. April 1953)

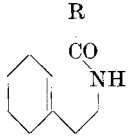
Oktahydro-isochinolin-Derivate I haben in neuerer Zeit eine gewisse Bedeutung erlangt, nachdem bekannt ist, daß sie sich in Morphinan-Derivate umwandeln lassen, wenn in 1-Stellung ein Benzylrest steht.



I



II



III

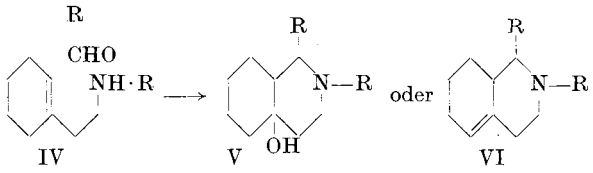
Unsere erste Synthese[1]) in dieser Stoffklasse ging aus vom *Bz*-Tetrahydro-isochinolin II, dessen reaktionsfähige 1-Stellung die Anfügung beliebiger Substituenten R gestattet. Anschließend kann die Pyridin-Hälfte des Ringsystems partiell reduziert werden, so daß nur noch die eine Doppelbindung zwischen den beiden Ringen übrigbleibt. Neuerdings haben O. Schnider und J. Hellerbach[2])

[1]) R. Grewe u. A. Mondon, Chem. Ber. **81**, 279 (1948); R. Grewe, A. Mondon u. E. Nolte, Liebigs Ann. Chem. **564**, 161 (1949).

[2]) Helv. chim. Acta **33**, 1437 (1950); **34**, 2218 (1951). R. Grewe, H. Pohlmann u. M. Schnoor, Chem. Ber. **84**, 527 (1951).

einen einfacheren Weg gefunden, der von substituierten Säureamiden III ausgeht; diese lassen sich durch Wasserabspaltung in Hexahydro-isochinolin-Derivate überführen, die anschließend zu I reduziert werden.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über eine neue Methode, welche direkt die gesuchte Oktahydro-Stufe des Isochinolins liefert. Wir sind vom Cyclohexenyl-äthylamin und seinen Derivaten (IV) ausgegangen und haben diese mit Aldehyden kondensiert.



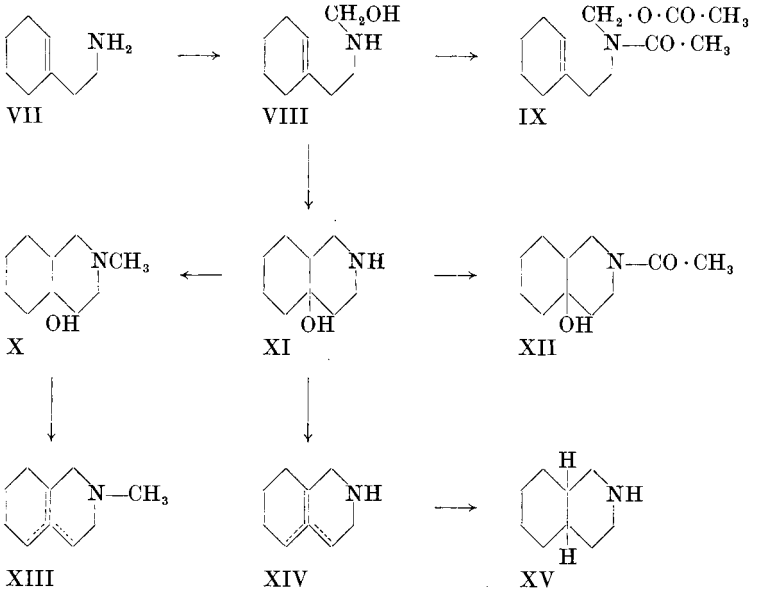
Je nach der Natur der Substituenten R und den Reaktionsbedingungen entstehen Oxybasen vom Typ V oder ungesättigte Basen vom Typ VI. Unsere Versuche wurden mit Formaldehyd, Benzaldehyd und Phenylacetaldehyd durchgeführt und auch auf Ketone ausgedehnt. Schließlich haben wir noch die für die Morphinan-Chemie wichtigen Oxyderivate des Phenylacetaldehyds untersucht. In allen Fällen hat sich der Ringschluß erreichen lassen, teilweise sogar unter ganz milden Reaktionsbedingungen in fast quantitativer Ausbeute. Die zur Anwendung gekommenen Verfahren und ihre Ergebnisse richten sich nach der Natur des verwendeten Aldehyds und werden deshalb in den folgenden Abschnitten einzeln beschrieben.

I. Cyclohexenyl-äthylamin und Formaldehyd

Cyclohexenyl-äthylamin (VII) reagiert mit einer verd. wäßrigen Formaldehydlösung unter starker Wärmeentwicklung. Das Reaktionsprodukt (VIII) ist ein zähflüssiges, farbloses Öl, welches sich beim Erhitzen zersetzt und auch im Hochvakuum nicht destillierbar ist. Es liefert aber eine beständige Diacetylverbindung (IX), welche sich durch Destillation leicht reinigen läßt, bei der Elementaranalyse und der Acetylgruppenbestimmung richtige Werte gibt und unter Verbrauch von 1 Mol Wasserstoff katalytisch hydriert werden kann. Damit ist die für das Zwischenprodukt VIII angegebene Formel hinreichend gestützt.

Die ölige Methylol-Base VIII läßt sich bereits in der Kälte durch Versetzen mit etwas mehr als der zur Neutralisation notwendigen

Menge Salzsäure zu einer Oxybase XI in relativ guter Ausbeute cyclisieren. Der neue Stoff ist kristallin und in Wasser leicht löslich, reagiert stark basisch und wird durch zahlreiche kristalline Salze charakterisiert. Läßt man auf das Cyclisierungsprodukt starke Salz-



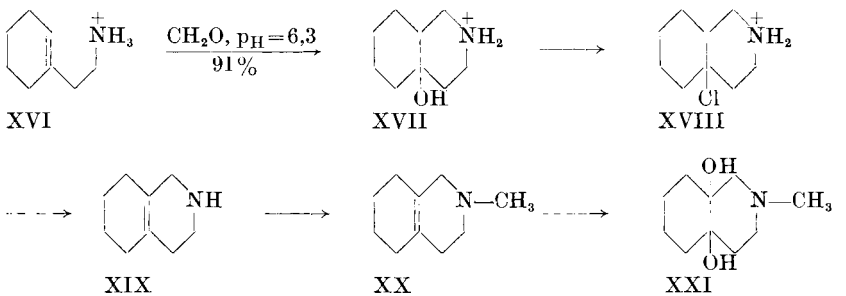
säure längere Zeit in der Kälte einwirken, so entsteht eine höherschmelzende Verbindung, die dann nicht mehr wasserlöslich ist. Wir haben diesen zweiten Stoff nicht näher untersucht.

Die Konstitution der wasserlöslichen Base XI gibt sich dadurch zu erkennen, daß sie im Gegensatz zum Ausgangsmaterial katalytisch nicht mehr hydrierbar ist; sie muß somit zwei Ringe enthalten. Dieser Befund wird weiterhin dadurch gestützt, daß bei der Acetylierung in alkoholischer Lösung in der Kälte quantitativ ein kristallines Monoacetat (XII) entsteht; das gleiche Monoacetat entsteht auch, wenn man die Base in Pyridinlösung mit Essigsäureanhydrid kocht. Die im Ausgangsmaterial noch leicht nachweisbare Hydroxylgruppe ist also auch unter sehr energischen Bedingungen nicht mehr acetylierbar. Es muß sich also um eine tertiäre, besonders reaktionsträge Hydroxylgruppe handeln, was zur Annahme der Winkelstellung zwischen zwei Ringen berechtigt. Andererseits spalten die Oxybase XI, wie auch das aus ihr darstellbare N-Methylderivat X, sehr leicht Wasser ab. Kocht man die zuletztgenannte

tertiäre Base X mit verd. Salzsäure, so entsteht ein Gemisch ungesättigter, öliger Basen (XIII). Vermutlich enthält dieses Gemisch in der Hauptsache einen Stoff mit ditertiärer Doppelbindung, doch ist die Auftrennung des Gemisches und die Gewinnung definierter Verbindungen weder durch fraktionierte Destillation noch durch Kristallisation der Pikrate mit präparativem Nutzen erreichbar. Ganz ähnlich verhält sich auch die sekundäre Oxybase XI, die bei der Wasserabspaltung in mindestens 3 verschiedene Oktahydroisochinoline (XIV) übergeht. Diese können zwar durch Destillation teilweise voneinander getrennt und über ihre Pikrate weiter gereinigt werden, doch gewinnt man hierbei kein klares Bild. Lediglich eine Komponente des Gemisches, die sich durch ein kristallines Hydrochlorid vom Schmp. 150° auszeichnet, darf als einheitlich bezeichnet werden. Erst später ist es gelungen, diese Verbindung auf einem besseren Wege rein darzustellen und zu zeigen, daß in ihr die Doppelbindung eine ditertiäre Lage haben muß.

Der Beweis, daß in den bisher beschriebenen Cyclisierungsprodukten ein Isochinolinring vorliegt, wird durch katalytische Hydrierung der Oktahydroisochinoline XIV mit Platin in saurer Lösung erbracht. Es entsteht dabei das bekannte *cis*-Dekahydroisochinolin (XV), wobei es gleichgültig ist, ob man vom Basen-Gemisch oder von einer der abgeteilten Fraktionen ausgeht. Auch durch katalytische Dehydrierung mit Palladium bei 180° läßt sich der Konstitutionsbeweis führen. Man erhält dabei in etwa 50-proc. Ausbeute das auch auf anderen Wegen darstellbare *Bz*-Tetrahydro-isochinolin II.

Die Wasserabspaltung aus den cyclischen Oxybasen ist wegen der unvermeidlichen Bildung von Gemischen präparativ unbefriedigend. Wir haben deshalb nach einer besseren Methode zur Gewinnung eines einheitlichen Oktahydroisochinolins gesucht. Gleichzeitig sollte auch das Verfahren zur Herstellung der cyclischen Ausgangsbase vereinfacht werden. Beide Aufgaben haben sich auf folgendem Wege lösen lassen:



Man geht aus vom Cyclohexenyl-äthylamin-hydrochlorid XVI, welches in Wasser leicht löslich ist, und läßt dieses in stark verd. Pufferlösung mit der berechneten Menge Formalin reagieren. Der Umsatz ist nach dreitägigem Stehen der Mischung fast quantitativ. Das Reaktionsprodukt (XVII) liefert mit Chlorwasserstoff-Eisessig die Halogenverbindung (XVIII), welche beim Kochen mit alkoholischem Alkali glatt ein einheitliches Oktahydroisochinolin (XIX) liefert. Man kann die letzten beiden Reaktionsstufen präparativ vereinfachen, indem man das Cyclisierungsprodukt XVII nacheinander mit konz. Salzsäure und Alkali erhitzt.

Das so gewonnene Oktahydroisochinolin (XIX) liefert sofort ein einheitliches Hydrochlorid vom Schmp. 150°, welches mit dem oben beschriebenen Hauptprodukt aus dem Oktahydroisochinolin-Gemisch XIV identisch ist. Es liefert bei der Methylierung eine einheitliche tertiäre Base XX, welche durch ihr Jodmethylat charakterisiert werden kann. Die tertiäre Base gibt beim Behandeln mit überschüssiger Peressigsäure, nachfolgender Entfernung des Aminoxyd-Sauerstoffs und Hydrolyse glatt das kristalline *trans*-Glykol XXI, welches weder mit Perjodsäure noch mit Phthalsäureanhydrid reagiert. Andererseits wird das Molekül, wie erwartet[3]), durch eine konz. Bleitetraacetat-Lösung gespalten. Damit ist erwiesen, daß beide Hydroxylgruppen des Glykols tertiär gebunden sind und daß somit die beschriebenen ungesättigten Basen XIX und XX den 1,2,3,4,5,6,7,8-Oktahydroisochinolin-Ring besitzen.

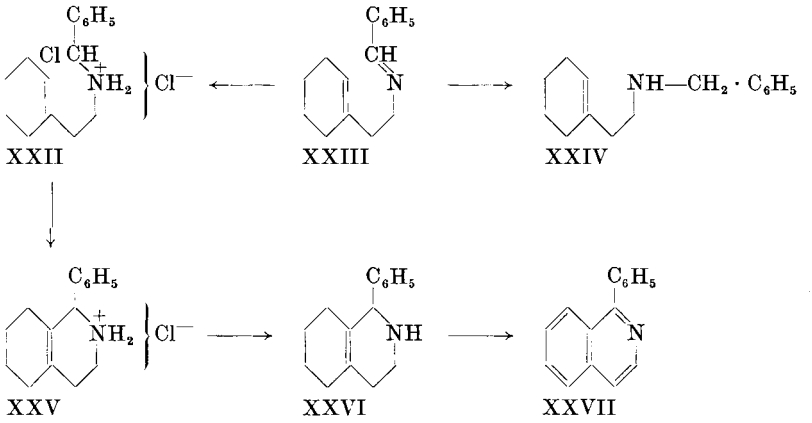
II. Cyclohexenyl-äthylamin und Benzaldehyd

Diese beiden Stoffe verbinden sich rasch und quantitativ zu einer öligen Schiffschen Base (XXIII), die i. V. unzersetzt destilliert werden kann. Die Verbindung läßt sich in ammoniakalischer Lösung mit Palladium-Katalysator partiell hydrieren. Unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff entsteht das N-Benzyl-cyclohexenyl-äthylamin XXIV, dessen in Wasser schwerlösliches Hydrochlorid und dessen kristallines saures Oxalat zur Charakterisierung dienen.

Die Schiffsche Base XXIII ist gegenüber verd. Säuren äußerst empfindlich. Selbst Pikrinsäure spaltet sie sofort in die Komponenten. Unter diesen Umständen ist eine Cyclisierung durch Behandlung mit wäßrigen Säuren oder in Pufferlösungen nicht möglich. Um so überraschender ist der Befund, daß die Schiffsche Base, mit trocknem Chlorwasserstoff in siedendem Benzol behandelt, glatt ein beständiges Salz bildet, welches ohne weiteres aus Alkohol umkristallisiert werden kann. Das Salz schmilzt bei 200° und spaltet

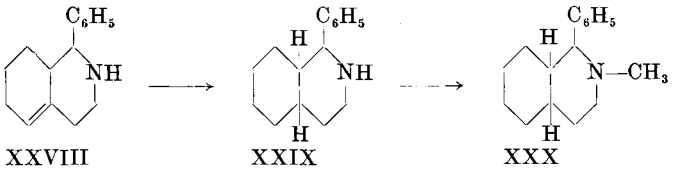
[3]) R. Criegee, E. Büchner u. W. Walther, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 571 (1940).

dann Chlorwasserstoff ab. Bei der näheren Untersuchung der Reaktion stellt sich heraus, daß die Schiffsche Base XXIII 2 Mol HCl addiert, von denen in der Hitze eines wieder abgespalten wird. Wir erteilen dem Salz die Formel XXII und dem Produkt des thermischen Abbaus die Formel XXV.



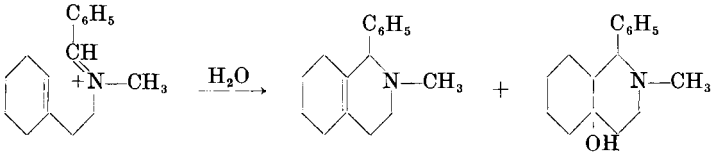
Der Konstitutionsbeweis für das Cyclisierungsprodukt XXV wird durch Überführung in die entsprechende Base XXVI erbracht, die im Rohzustand noch Spuren Chlor enthält, nach Erhitzen mit alkoholischem Alkali aber kristallisiert und dann bei 43° schmilzt. Die Ausbeute an diesem Produkt, bezogen auf Cyclohexenyläthylamin und Benzaldehyd über alle Stufen, beträgt 80% d. Th. Die auf diese Weise leicht darstellbare kristalline Base XXVI läßt sich durch Behandlung mit Palladium-Kohle bei 250° zum bekannten 1-Phenyl-isochinolin (XXVII) dehydrieren.

Die Cyclisierung des Salzes XXII läßt sich auch durch Kochen mit Dimethylanilin erreichen. Das auf diesem Wege erhaltene basische Reaktionsprodukt ist von dem vorstehenden Cyclisierungsprodukt XXVI verschieden, es wird aber durch Erhitzen mit Salzsäure in letzteres umgelagert. Die hier bestehenden Unterschiede können nur durch eine verschiedene Lage der Doppelbindung erklärt werden; wir erteilen deshalb dem neuen Cyclisierungsprodukt die Formel XXVIII.



Über die Lage der Doppelbindung geben Hydrierungsversuche Auskunft. Die Base XXVI mit der ditertiären Doppelbindung ist mit Platin in Eisessig nur schwer hydrierbar, in Methanol wird überhaupt kein Wasserstoff aufgenommen. Dagegen läßt sich die isomere Base XXVIII in Eisessig glatt zur Dihydroverbindung XXIX reduzieren. Auch in Methanol ist die Hydrierung, zwar nur langsam, möglich. Das auf diese Weise erhältliche 1-Phenyl-dekahydro-isochinolin (XXIX) ist kristallin; es wird beim Erhitzen mit Formaldehyd und Ameisensäure in die entsprechende N-Methylverbindung XXX übergeführt.

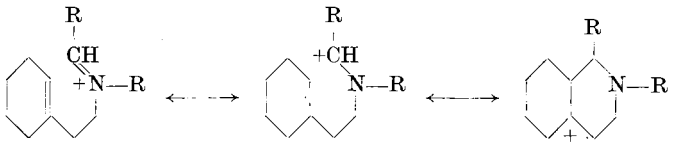
Die beiden bisher beschriebenen Verfahren zur Cyclisierung der Schiffschen Base sind verhältnismäßig robust. Sie erfordern die Anwendung von Chlorwasserstoff in wasserfreiem Lösungsmittel sowie relativ hohe Temperaturen. Ganz anders verhält sich die quartäre Ammoniumverbindung XXXI, welche man aus der Schiffschen Base XXIII durch Anlagerung von Jodmethyl oder von Dimethylsulfat leicht erhält.



XXXI XXXII XXXIII

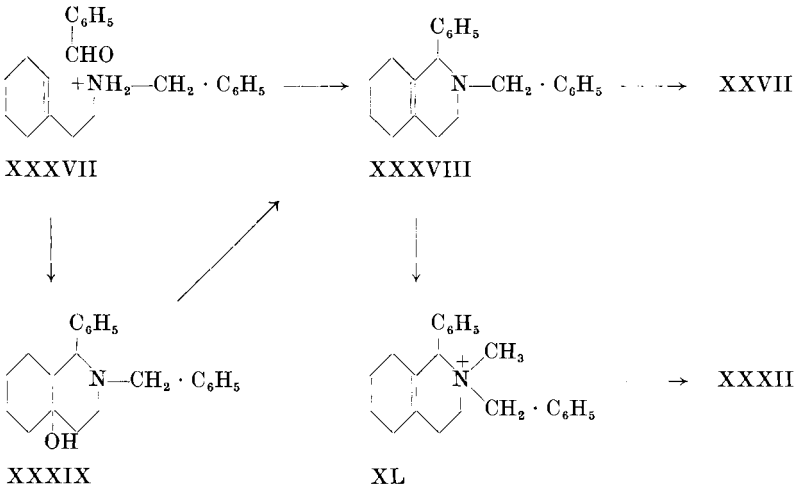
Solche Verbindungen sind im allgemeinen sehr labil; mit Wasser zerfallen sie sofort in Benzaldehyd und sekundäres Amin, eine Eigenschaft, der man sich zur Überführung von primären Aminen in sekundäre bedient. In unserem Falle aber wird, sobald man das quartäre Salz XXXI in Wasser löst, die cyclische Base XXXII gebildet. Dies ist der am leichtesten verlaufende Ringschluß, den wir bisher in der Reihe der Hydroisochinoline aufgefunden haben. Die Konstitution des Reaktionsproduktes ergibt sich aus der Tatsache, daß man das gleiche Produkt erhält, wenn man die oben auf anderem Wege erhaltene sekundäre Base XXVI mit Formaldehyd und Ameisensäure methyliert. Die neue tertiäre Base XXXII ist im Gegensatz zur entsprechenden sekundären Base XXVI mit Platin in Eisessig verhältnismäßig glatt hydrierbar; sie liefert dann das bereits bekannte Dekahydroisochinolin-Derivat XXX, womit eine zweite Querverbindung mit bereits bekannten Stoffen hergestellt ist. Im übrigen tritt bei der Cyclisierung mit Wasser in sehr kleiner Menge eine kristallisierte hochschmelzende Base auf, die in Äther relativ schwer löslich ist und deshalb leicht isoliert werden kann. Auf Grund der Elementaranalyse und in Analogie zu den

Cyclisierungsreaktionen mit Formaldehyd erteilen wir diesem Nebenprodukt vorläufig die Formel XXXIII, die auch der Beobachtung Rechnung trägt, daß derartige Dekahydroisochinoline mit einer tertiären Hydroxylgruppe in 10-Stellung besonders gut kristallisieren.



XXXIV XXXV XXXVI

Der bei der Cyclisierung sich abspielende Reaktionsmechanismus kann durch die obige Formelreihe wiedergegeben werden. Danach ist das Ammonium-Ion XXXIV in wäßriger Lösung mit dem Carbonium-Kation XXXV mesomer. Das Kation stabilisiert sich über die Ringform XXXVI entweder durch anschließende Abspaltung eines Protons oder durch Umsetzung mit Wasser. Das Gleichgewicht kann demnach bei günstigen Substituenten R so sehr auf der rechten Seite liegen, daß die hydrolytische Spaltung der quartären Schiffschen Base in sekundäres Amin und Aldehyd ganz zurücktritt. In bestimmten Fällen läßt sich der Isochinolin-Ringschluß sogar vom sekundären Amin ausgehend erreichen, wie ein Versuch mit dem Hydrochlorid des N-Benzylcyclohexenyl-äthylamins zeigt:



XXXVII XXXVIII XXVII

XXXIX XL XXXII

Erhitzt man eine wäßrige Lösung des sekundären Amin-Salzes XXXVII mit Benzaldehyd, so setzt trotz der Schwerlöslichkeit des Benzaldehyds in Wasser eine Reaktion ein, die langsam in Richtung der Cyclisierung fortschreitet. Nach 6-stünd. Reaktionsdauer wird die kristalline Oxybase XXXIX in etwa 25-proc. Ausbeute erhalten. Wir erblicken in dieser Reaktion einen Hinweis darauf, daß die früher durch direkte Vereinigung der Schiffschen Base mit Dimethylsulfat erhaltene quartäre Verbindung XXXI noch in der offenen Form vorliegt und sich erst beim Aufnehmen in Wasser cyclisiert.

Die neue Oxybase XXXIX spaltet beim Erwärmen mit Säuren leicht Wasser ab und geht dabei in die kristalline Verbindung XXXVIII über, welche auch direkt und präparativ ergiebiger aus dem Gemisch von Benzaldehyd und trocknem Hydrochlorid XXXVII durch Erhitzen mit etwas Chlorzink erhalten wird. Gleichzeitig entsteht eine isomere, etwas niedriger schmelzende Verbindung, die etwas leichter in Methanol löslich ist. Die Reinigung des Reaktionsproduktes XXXVIII wird dadurch erschwert. Die Richtigkeit der Formel ergibt sich einmal aus der katalytischen Dehydrierung mit Palladium, welche unter Abspaltung des Benzylrestes vom Stickstoff und Aromatisierung der Ringe zum 1-Phenylisochinolin XXVII führt. Andererseits kann man zunächst das Jodmethylat XL herstellen und dieses trocken erhitzen; dabei wird Benzyljodid abgespalten und das bereits oben auf anderen Wegen gewonnene 1-Phenyl-2-methyl-oktahydroisochinolin XXXII mit ditertiärer Doppelbindung gebildet.

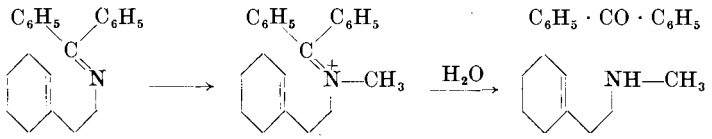
III. Cyclohexenyl-äthylamin und Benzophenon

Es erscheint beinahe überflüssig, nun auch die Reaktionsprodukte des Cyclohexenyl-äthylamins mit Ketonen zu untersuchen, weil die möglicherweise aus ihnen herstellbaren 1,1-disubstituierten Oktahydroisochinolin-Derivate kein praktisches Interesse besitzen. Und doch bringen gerade diese Versuche ein wertvolles Ergebnis.

Primäre Amine und Ketone lassen sich nur bei hoher Temperatur und in Gegenwart spezifischer Katalysatoren miteinander zu Azomethinen vereinigen. In unserem Falle folgt man am besten einem von G. Reddelien[4]) gegebenen Vorbild, indem man als Kondensationsmittel das aus Cyclohexenyl-äthylamin und Chlorzink ohne weiteres erhältliche kristalline Komplexsalz $[Zn(C_8H_{15}N)_2]Cl_2$ verwendet. Mit Hilfe dieses Salzes kann man Benzophenon und Cyclohexenyl-äthylamin nahezu quantitativ in das entsprechende Azomethin (XLI) überführen.

[4]) Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2476 (1910).

Die neue Verbindung XLI stellt ein gut destillierbares Öl dar, welches durch verd. Säuren rasch in die Komponenten gespalten wird. Das nach der gleichen Methode herstellbare Azomethin aus Acetophenon und Cyclohexenyl-äthylamin ist etwas beständiger; es kann in kalter verd. Salzsäure gelöst und aus dieser Lösung mit



XLI XLII XLIII

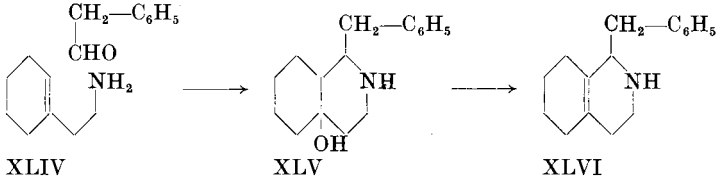
verd. Lauge unverändert wieder abgeschieden werden. Beide Azomethine verbinden sich mit Dimethylsulfat. Für das aus dem Benzophenon-Derivat entstehende quartäre Salz ist die Formel XLII angegeben. Dieses Salz ist nach den bisherigen Methoden nicht cyclisierbar; mit Wasser zerfällt es in Benzophenon und N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin (XLIII). Die Spaltung wird durch Zusatz von Alkali beschleunigt. Ähnlich verhält sich die entsprechende Verbindung aus Acetophenon, während bei rein aliphatischen Ketonen eine Cyclisierung vorzuherrschen scheint.

Kürzlich haben Schnider und Hellerbach[2]) das Cyclohexenyl-äthylamin mit Ameisensäure-methylester kondensiert und aus der Formylverbindung durch Reduktion mit Lithium-aluminium-hydrid die gleiche sekundäre Base XLIII erhalten. Präparativ hat unser Verfahren den Vorteil, daß man ohne Isolierung der Zwischenstufen vom Cyclohexenyl-äthylamin in einem Arbeitsgang zum N-Methyl-Derivat kommt; die Ausbeute beträgt 87% d. Th. Der Reddelien-Katalysator und das eingesetzte Keton werden quantitativ zurückgewonnen. Das auf diese Weise nunmehr leicht zugängliche sekundäre Amin hat die später folgenden Versuche entscheidend gefördert.

IV. Cyclohexenyl-äthylamin und Phenylacetaldehyd

Der Phenylacetaldehyd ist sehr leicht polymerisierbar; in Berührung mit starken Säuren oder Alkalien verwandelt er sich fast augenblicklich in eine zähe Masse. Mit primären organischen Basen vereinigt er sich unter starker Wärmeentwicklung und Abscheidung von Wasser zu einem braunen Reaktionsprodukt von so unerfreulichen Eigenschaften, daß man kaum von einer Schiffschen Base sprechen kann. Auch die Umsetzung mit unserem Cyclohexenyl-äthylamin liefert nur ein dunkles Öl, aus dem sich keine definierten Stoffe isolieren lassen. Versucht man, durch Zugabe von Säuren, durch Verwendung von Pufferlösungen oder durch Quartärisierung

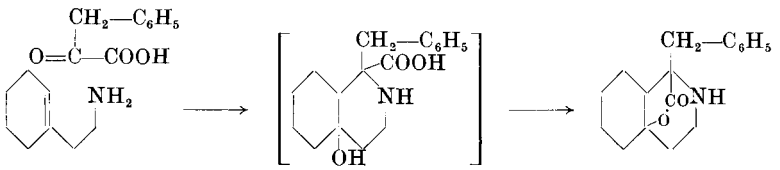
mit Dimethylsulfat eine Cyclisierung zu erreichen, so verharzt das gesamte Material. Damit erweisen sich hier alle Methoden, welche in den vorhergehenden Abschnitten erfolgreich gewesen sind, als unbrauchbar. Wir haben deshalb versucht, durch Lösen der Ausgangsstoffe in Benzol und langsames Eintropfen von Salzsäure zum Ziel zu kommen, in der Hoffnung, daß durch das Arbeiten in zwei nicht mischbaren Phasen eine Verharzung des Phenylacetaldehyds weniger rasch erfolgt. In der Tat wird auf diese Weise ein auswertbarer, wenn auch sehr bescheidener Umsatz erzielt.



XLIV XLV XLVI

Während mehr als 95% des Gemisches aus Cyclohexenyl-äthylamin und Phenylacetaldehyd XLIV verharzen, bildet der Rest ein destillierbares Produkt, aus dem sich die kristalline Oxybase XLV isolieren läßt[5]). Anschließende Wasserabspaltung liefert das 1-Benzyl-oktahydroisochinolin XLVI, welches als „Morphinan-Vorstufe" in einer unserer früheren Arbeiten[1]) bereits beschrieben worden ist. Andererseits läßt sich die Oxybase mit Phosphorsäure in der Hitze auch direkt zum Morphinan cyclisieren. Neben der kristallinen Oxyverbindung XLV enthält das destillierbare Produkt noch eine ölige Base, welche die gleiche Bruttozusammensetzung $C_{16}H_{21}N$ wie die Morphinan-Vorstufe XLVI besitzt, mit ihr aber nicht identisch ist. Wir nehmen an, daß sie sich von der letzteren durch die Stellung der Doppelbindung unterscheidet; wegen der geringen Mengen der zur Verfügung stehenden Substanzen haben wir aber auf eine nähere Charakterisierung verzichten müssen.

In dem Bestreben, das Cyclisierungsverfahren zu verbessern, haben wir an Stelle des freien Phenylacetaldehyds andere verwandte Stoffe mit Cyclohexenyl-äthylamin zu kondensieren versucht. Mit dem Diäthylacetal des Phenylacetaldehyds wird aber kein besseres



XLVII XLVIII XLIX

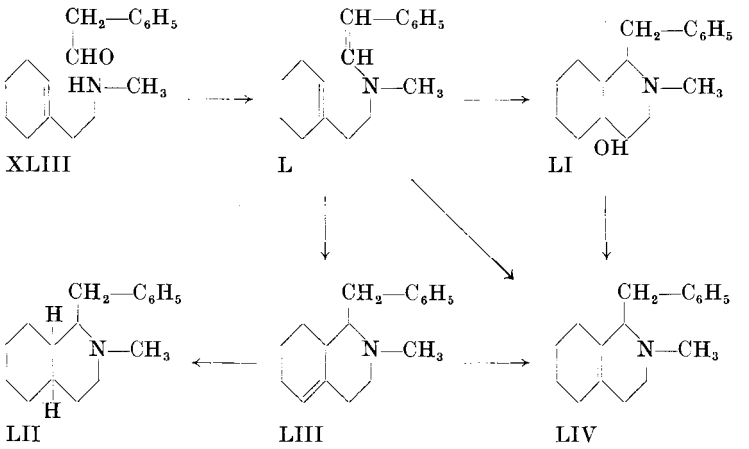
[5]) Diese Verbindung wurde in unserem Institut zuerst dargestellt und richtig formuliert durch G. Rockstroh, Diplomarbeit, Kiel, September 1950.

Ergebnis erzielt. Die Verwendung von Phenylbrenztraubensäure führt dagegen zu unerwünschten Folgeprodukten.

Erwärmt man nämlich das Gemisch XLVII aus Phenylbrenztraubensäure und Cyclohexenyl-äthylamin mit verd. Salzsäure, so entsteht eine kristalline Verbindung von der Zusammensetzung $C_{17}H_{21}O_2N$, der wir die Formel XLIX zuschreiben. Man erhält die gleiche Verbindung, wenn man von der α-Acetamino-zimtsäure ausgeht, die sich unter dem Einfluß der Säure in Phenylbrenztraubensäure umwandelt. Die Entstehung des Lactons dürfte ganz ähnlich wie die vorher beschriebenen Ringschlüsse zu erklären sein, indem sich zunächst die γ-Oxysäure XLVIII bildet, welche sich unter den Bedingungen der Synthese zu XLIX lactonisiert. Das Reaktionsprodukt ist sehr beständig; auch beim Erhitzen auf höhere Temperaturen spaltet es kein CO_2 ab und ist deshalb für eine weitere Verarbeitung ungeeignet.

V. N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin und Phenylacetaldehyd

Im Gegensatz zum Cyclohexenyl-äthylamin reagiert das sekundäre Amin XLIII glatt mit Phenylacetaldehyd. Die Verharzung tritt jetzt weitgehend zurück zugunsten eines in über 75-proc. Ausbeute entstehenden i. V. destillierbaren Öles, dessen Analyse auf die Formel $C_{17}H_{23}N$ stimmt. Der Stoff nimmt bei der katalytischen Hydrierung 2 Mol Wasserstoff auf; die entstehende hydrierte Base wird durch ein in Wasser schwer lösliches, kristallines Hydrochlorid charakterisiert. Andererseits zerfällt das Kondensationsprodukt unter der Einwirkung von verd. Säuren momentan in Ausgangsamin und Aldehydharz. Dieses Verhalten spricht für eine Enamin-Struktur, der die Formel L Rechnung trägt.

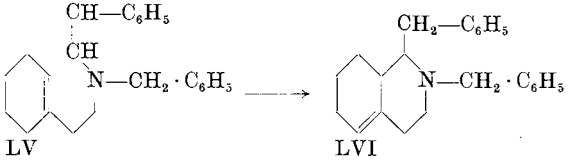


Trotz seiner großen Empfindlichkeit gegenüber verd. Säuren läßt sich der neue Stoff L durch starke Säuren leicht cyclisieren. Je nach den Bedingungen der Reaktion erhält man dabei 3 verschiedene Produkte, teilweise entstehen auch mehrere Stoffe nebeneinander. Die Behandlung mit 50-proc. Schwefelsäure bei Raumtemperatur liefert ein Basengemisch, aus dem die kristalline Oxybase LI bequem in reiner Form gewonnen werden kann. Die überwiegende Menge des Cyclisierungsproduktes bleibt ölig. Sie besteht in der Hauptsache aus der ungesättigten Base LIII, die aber aus dem Gemisch nur schwierig rein zu erhalten ist. Sie wird am besten präparativ aus dem Enamin L durch Behandlung mit sirupöser Phosphorsäure bei Raumtemperatur dargestellt. Diese Cyclisierung verläuft nicht über die Oxybase LI als Zwischenstufe, da die Oxybase unter den gleichen Bedingungen mit sirupöser Phosphorsäure bei Raumtemperatur unverändert bleibt.

Die Konstitution der beiden Cyclisierungsprodukte ergibt sich aus der Beobachtung, daß beide beim Erhitzen mit Salzsäure die gleiche ungesättigte Base LIV liefern, die als N-Methyl-morphinan-„Vorstufe" bereits früher auf anderem Wege dargestellt und beschrieben worden ist[1]). Es ist auch bekannt, daß man die letztere Verbindung katalytisch in saurer Lösung nicht hydrieren kann. Im Gegensatz dazu läßt sich unser isomeres Cyclisierungsprodukt LIII ohne weiteres in eine charakteristische Dihydroverbindung (LII) überführen. Unsere Versuchsreihe wird vervollständigt durch die Cyclisierung des Enamins L mit Schwefelsäure oder Phosphorsäure in der Hitze, wobei direkt die N-Methyl-morphinan-Vorstufe (LIV) erhalten wird.

Die Ausbeuten an den verschiedenen Cyclisierungsprodukten, die man je nach der verwendeten Säure und der gewählten Temperatur erhält, liegen alle durchschnittlich bei 70% d. Th. Hierin zeigen sich die großen Vorteile der N-Methyl-Base gegenüber dem einfachen Cyclohexenyl-äthylamin.

Aber nicht alle N-substituierten Amine dürften sich in dieser Beziehung gleich verhalten. So läßt sich bei dem nachstehend formulierten Ringschluß nur eine Ausbeute von etwa 15% d. Th. erreichen.



LV LVI

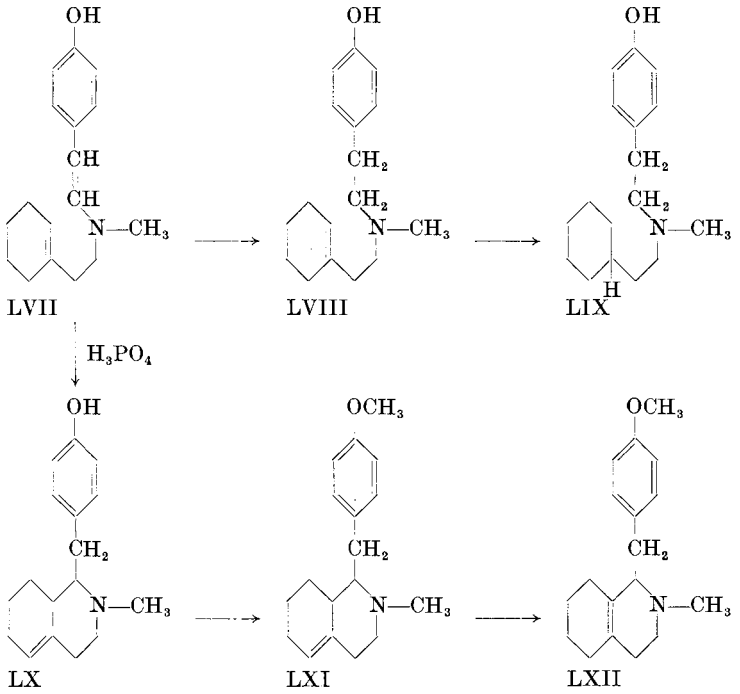
Der Ausgangsstoff LV ist sehr leicht aus N-Benzyl-cyclohexenyl-äthylamin XXIV und Phenylacetaldehyd darstellbar. Er ist kristallin und entsteht sofort bei der Vereinigung der Komponenten

in 85-proc. Ausbeute. Seine Enamin-Natur ergibt sich aus seiner Empfindlichkeit gegenüber verd. Säuren sowie aus seiner Überführbarkeit in eine Tetrahydroverbindung, welche ein charakteristisches kristallines Hydrochlorid liefert. Die Cyclisierung mit sirupöser Phosphorsäure bei Raumtemperatur gelingt nur sehr unvollkommen, weil sich der größte Teil des Ausgangsmaterials unter Bildung von Aldehydharzen zersetzt. Das Reaktionsprodukt LVI wird nach häufigem Umkristallisieren des Pikrats einigermaßen rein erhalten. Es nimmt bei der katalytischen Hydrierung in saurer Lösung 1 Mol Wasserstoff auf; durch Erhitzen mit verd. Salzsäure wird die Doppelbindung in die ditertiäre Lage verschoben und das aus einer früheren Arbeit[1]) bereits bekannte 1,2-Dibenzyl-oktahydro-isochinolin gebildet.

Wegen der eindeutigen Überlegenheit des N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamins haben wir bei unseren weiteren Versuchen nur noch diese sekundäre Base verwendet.

VI. N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin und Oxy-Derivate des Phenylacetaldehyds

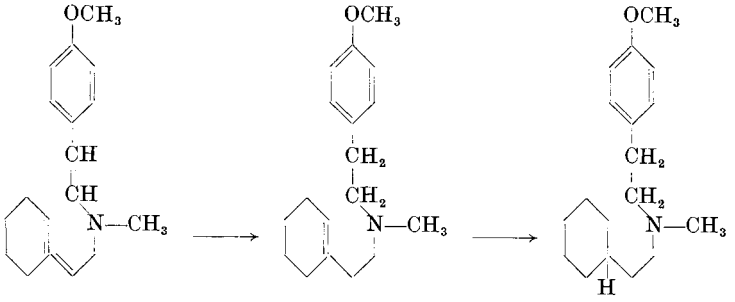
Die mit Hilfe des p-Oxyphenylacetaldehyds gewonnenen Stoffe sind in der folgenden Übersicht zusammengestellt:



Der p-Oxy-phenylacetaldehyd ist noch viel unbeständiger als der Phenylacetaldehyd. Trotzdem gibt er mit N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin in fast 50-proc. Ausbeute das gesuchte Enamin LVII. Dieses ist zwar nicht destillierbar und auch auf andere Weise nicht analysenrein zu erhalten. Praktisch muß man deshalb das Rohprodukt aus Aldehyd und Amin, welches natürlich dem Gewichte nach quantitativ entsteht, direkt weiterverarbeiten. Aus den Folgeprodukten lassen sich dann Rückschlüsse auf die Menge des im Gemisch tatsächlich vorhandenen Enamins ziehen. So liefert die katalytische Hydrierung des Rohproduktes mit Platin in Methanol unter Aufnahme von nicht ganz 1 Mol Wasserstoff in 48-proc. Ausbeute die kristalline Base LVIII. Diese hat nicht mehr die säureempfindliche Enamin-Gruppe und ist deshalb in Eisessig weiter hydrierbar zur gesättigten Base LIX, welche ebenfalls kristallin erhalten wird.

Das Enamin LVII wird durch Säuren leicht gespalten und läßt sich auch nur sehr schlecht cyclisieren. Das Cyclisierungsprodukt LX ist wie die offenen Phenolbasen kristallin, ein glücklicher Umstand, der seine Auffindung nach Chromatographie an Silene-Celite überhaupt erst ermöglicht hat: Der Konstitutionsbeweis wird durch Methylierung mit Diazomethan erbracht. Man erhält auf diese Weise die ölige Methoxybase LXI, welche ein kristallines Pikrat liefert, katalytisch hydrierbar ist und sich durch verd. Salzsäure zum bekannten[1]) 1-Anisyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin LXII isomerisieren läßt.

Die beiden letzten Isochinolinderivate lassen sich bequemer darstellen, wenn man vom weniger empfindlichen p-Methoxy-phenylacetaldehyd ausgeht. Dieser Aldehyd vereinigt sich mit N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin zu einem öligen Rohprodukt, dessen Gehalt an Enamin LXIII durch katalytische Hydrierung zu etwa 70% ermittelt wird.

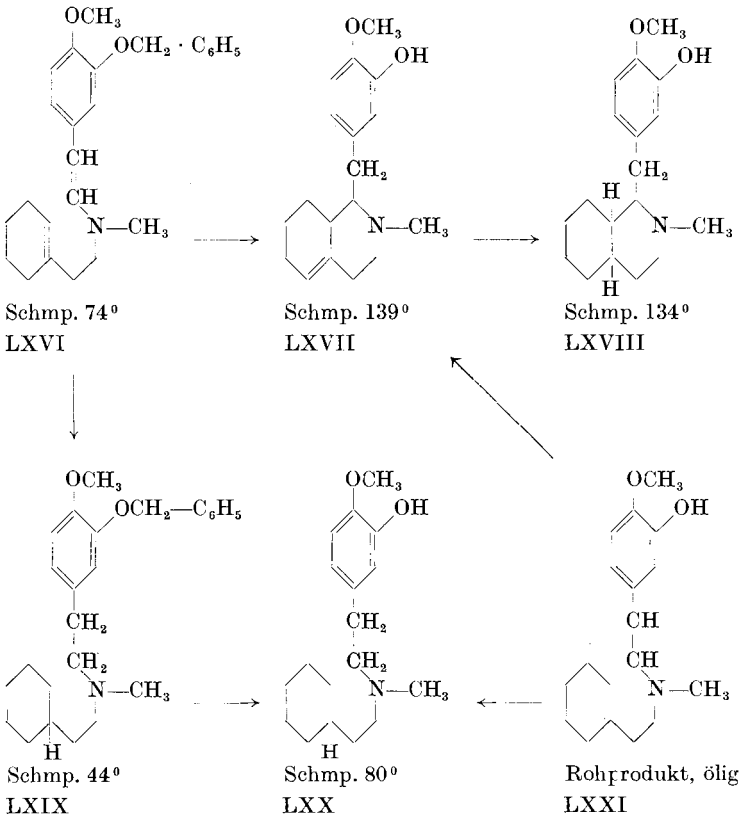


LXIII LXIV LXV

Mit Platin-Katalysator in Methanol entsteht unter Aufnahme von etwa 1 Mol Wasserstoff die ungesättigte tertiäre Base LXIV, welche durch ihr kristallines Pikrat gekennzeichnet wird. Führt man, die Hydrierung mit Platin-Katalysator in Eisessig zu Ende, so entsteht die gesättigte Base LXV, welche ebenfalls ein kristallines Pikrat gibt.

Das neue substituierte Enamin LXIII ist im Gegensatz zum vorherigen phenolischen Enamin LVII leicht cyclisierbar. Mit sirupöser Phosphorsäure bei Raumtemperatur liefert es das schon oben formulierte Isochinolinderivat LXI; beim Erhitzen mit 50-proc. Schwefelsäure erhält man glatt die entsprechende isomere Base LXII.

Die in der nachfolgenden Übersicht zusammengestellten Abkömmlinge des Homoisovanillins und seines Benzyläthers erfordern zu ihrer Herstellung höchste experimentelle Sorgfalt, denn schon



Schmp. 74°
LXVI

Schmp. 139°
LXVII

Schmp. 134°
LXVIII

Schmp. 44°
LXIX

Schmp. 80°
LXX

Rohprodukt, ölig
LXXI

die genannten Ausgangsaldehyde sind äußerst empfindliche und nicht ganz leicht darstellbare Substanzen[6]). Glücklicherweise sind auch hier die meisten Reaktionsprodukte kristallin.

Vereinigt man äquivalente Mengen von Benzyl-homoisovanillin und N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin, in wenig Methanol gelöst, so kristallisiert sofort das reine Enamin LXVI aus. Die Ausbeute beträgt, bezogen auf den frisch bereiteten Aldehyd, 63% d. Th. Beim Behandeln mit Phosphorsäure bei Raumtemperatur entsteht neben viel Harz das Cyclisierungsprodukt LXVII, dessen Konstitution durch seine Hydrierbarkeit in saurer Lösung zum Dekahydro-isochinolin LXVIII bewiesen wird. Bei der Cyclisierung wird somit die schützende Benzylgruppe aus der 3'-Stellung des aromatischen Kernes abgespalten.

Das freie Homoisovanillin gibt mit N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin ein öliges Rohprodukt, dessen Gehalt an Enamin LXXI durch katalytische Hydrierung bestimmt wird. Man erhält in 50-proc. Ausbeute dieselbe Tetrahydroverbindung LXX, die auch aus dem kristallisierten Enamin LXVI durch aufeinanderfolgende Hydrierung mit Platin zu LXIX und dann mit Palladium zu LXX gewonnen wird. Auch das ölige Rohprodukt LXXI läßt sich durch Behandlung mit Phosphorsäure bei Raumtemperatur cyclisieren; man erhält dabei das schon aus dem Enamin-benzyläther LXVI direkt gewonnene 1-(3'-Oxy-4'-methoxy-benzyl)-2-methyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydro-isochinolin LXVII vom Schmp. 139°. Dieser Stoff besitzt als Ausgangsmaterial zur Synthese natürlicher Morphin-Abkömmlinge[1]) ein besonderes Interesse. Mit seiner Darstellung ist das Endziel der vorliegenden Untersuchungsreihe erreicht.

Beschreibung der Versuche

I. Versuche mit Formaldehyd

N-Oxymethyl-cyclohexenyl-äthylamin (VIII)

7,5 g Cyclohexenyl-äthylamin (VII) werden unter starkem Rühren mit 8,9 ccm einer 20-proc. Formalinlösung vermischt. Die Reaktion setzt unter starker Erwärmung ein und wird durch kurzes Erhitzen auf dem Dampfbad vervollständigt. Nach dem Erkalten wird in Äther aufgenommen und nach dem Trocknen das Lösungsmittel wieder abdestilliert. Es hinterbleiben 8,1 g eines zähflüssigen, fast farblosen Öles, welches unlöslich in Wasser und leichtlöslich in organischen Lösungsmitteln ist.

[6]) C. Schöpf u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **544**, 30 (1940).

Das Diacetat (IX) wird in der üblichen Weise durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin in 80-proc. Ausbeute dargestellt. Es ist ein farbloses Öl vom Sdp. 97°/0,003 mm.

$C_{13}H_{21}O_3N$ (239,3)	Ber.	C 65,69	H 8,85	N 5,85	Acetyl 36,0
	Gef.	» 64,91	» 9,12	» 5,87	» 35,2

Bei der katalytischen Hydrierung mit Pt in Äthanol nimmt das Diacetat 1 Mol Wasserstoff auf.

10-Oxy-dekahydro-isochinolin (XI)

15,8 g der vorstehenden Oxy-methyl-Verbindung werden durch kräftiges mechanisches Rühren in 17 ccm Wasser suspendiert und unter starker Kühlung so lange mit etwa 30 ccm 5n-Salzsäure langsam versetzt, bis die Lösung klar geworden ist, ohne daß die Temperatur über 3° ansteigt. Anschließend erwärmt man zur Vervollständigung der Reaktion noch kurze Zeit auf dem Wasserbad, dampft i. V. zur Trockne und kristallisiert das zurückbleibende Hydrochlorid aus Alkohol um. Schmp. 243°. Ausbeute 12,7 g = 65% d. Th.

Zur Gewinnung der freien Base löst man das Hydrochlorid in wenig Wasser, fügt unter Kühlung festes Natriumhydroxyd hinzu, bis sich eine ölige Schicht abscheidet, nimmt diese in Chloroform auf, trocknet über Natriumsulfat, dampft ab und kristallisiert den Rückstand aus Benzol unter Zusatz von wenig Petroläther um. Die Base schmilzt bei 117°, ist sublimierbar und löst sich leicht in Wasser.

$C_9H_{17}ON$ (155,2)	Ber.	C 69,63	H 11,04	N 9,02
	Gef.	» 69,83	» 11,06	» 8,81

Die gleiche Base wird erhalten, wenn man 6,0 g Cyclohexenyl-äthylamin-hydrochlorid und 0,22 g Formaldehyd in 150 ccm m/15-Phosphatpuffer bei 25° etwa 3 Tage stehen läßt. Man dampft i. V. zur Trockne, nimmt in Alkohol auf, fügt eine alkohol. Natriumäthylat-Lösung aus 1,1 g Na hinzu, filtriert und dampft das Filtrat i. V. wiederum zur Trockne. Der Rückstand wird in siedendem Benzol aufgenommen, filtriert, ein wenig eingeengt und mit Petroläther solange versetzt, als gerade eine Trübung bestehen bleibt. Beim Erkalten fällt ein feinkristallines Pulver aus, zu dessen Reinigung ein einmaliges Sublimieren ausreicht. Schmp. 117°, Ausbeute 5,0 g = 87% d. Th. Aus der benzolischen Mutterlauge lassen sich noch weitere 0,3 g = 4% d. Th. gewinnen.

Beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid in Pyridin liefert die Substanz nur eine Monoacetylverbindung (XII), Schmp. 110° (aus Benzol + Petroläther).

$C_{11}H_{19}O_2N$ (197,3)	Ber.	C 66,97	H 9,71	N 7,10
	Gef.	» 67,04	» 9,57	» 7,12

2-Methyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin (X)

0,95 g der vorstehenden Base (Schmp. 117°) werden mit 2,5 ccm 85-proc. Ameisensäure und 0,47 ccm 40-proc. Formalin-Lösung mehrere Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit Salzsäure versetzt, abgedampft und die nach Alkali-Zusatz ausgeschiedene Base in Äther aufgenommen und i. V. destilliert: Sdp. 130°/10, $[n]_D^{19} = 1{,}5073$, Ausbeute 85%. Das Hydrochlorid vom Schmp. 196° (aus Alkohol-Äther) bildet langgestreckte Prismen, die oft zu Büscheln verwachsen sind.

$C_{10}H_{20}ONCl$ (205,0)	Ber.	C 58,38	H 9,80	N 6,81
	Gef.	» 58,48	» 10,03	» 6,83

Oktahydro-isochinoline (Gemisch XIV)

9,6 g des Hydrochlorids von XI werden mit 24 ccm 20-proc. Salzsäure 2 Stunden unter Rückfluß im Stickstoffstrom gekocht. Die Hauptmenge der Säure wird durch Abdampfen i. V. entfernt, worauf man alkalisch macht, in Äther aufnimmt und destilliert. Man erhält 90% d. Th. eines Basengemisches, welches im Wasserstrahlvakuum zwischen 80° und 110° siedet. Das Öl färbt sich an der Luft und im Licht langsam braun, es zieht die Kohlensäure der Luft an und bildet dann ein kristallines Carbonat.

Durch fraktionierte Destillation kann man 3 Fraktionen abtrennen, deren Siedepunkte bei etwa 85°, 95° und 105°/12 liegen. Aus jeder dieser Fraktionen ist ein charakteristisches Pikrat gewinnbar, welches bei 164°, 172° bzw. 165° schmilzt. Paarweise miteinander gemischt, geben die Pikrate eine Depression der Schmelzpunkte. Nur die beiden zuletzt genannten Pikrate werden näher untersucht; die Elementaranalyse ergibt, daß es sich um Oktahydro-isochinolin-Pikrate (XIV) handeln muß.

$C_{15}H_{18}N_4O_7$ (366,3)	Ber.	C 49,18	H 4,95	N 15,31
Pikrat Schmp. 172°	Gef.	» 49,18	» 4,98	» 15,87
Pikrat Schmp. 165°	»	» 49,22	» 5,06	» 15,87

Die zweite Fraktion vom Sdp. 95°/12 wird mit Palladium-Kohle 3 Stunden auf 180° erhitzt. Das in 50-proc. Ausbeute entstehende basische Reaktionsprodukt liefert ein bei 144° schmelzendes Pikrat, das identisch ist mit dem bekannten Pikrat des Bz-Tetrahydro-isochinolins[1]) (Mischschmelzpunkt). Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in saurer Lösung nimmt die gleiche Oktahydro-isochinolin-Fraktion 1 Mol Wasserstoff auf. Das Pikrat des Hydrierungsproduktes schmilzt bei 148—150°. *cis*-Dekahydro-isochinolinpikrat[7]) schmilzt bei 150°.

2-Methyl-oktahydro-isochinoline (Gemisch XIII)

Wird das 2-Methyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin-hydrochlorid vom Schmp. 196° mit 20-proc. Salzsäure behandelt, und wie im vorstehenden Versuch aufgearbeitet, so gewinnt man ein Gemisch ungesättigter Basen (XIII), welches im Bereich von 87° bis 120°/10 siedet. Das Gemisch läßt sich weder durch fraktionierte Destillation noch durch Umkristallisieren des Pikrates in einheitliche Stoffe überführen. Ein Rohpikrat schmilzt bei 183° (aus Alkohol) und gibt Analysenwerte, die auf ein Oktahydro-isochinolin-pikrat stimmen, ohne daß die Beimengung isomerer Stoffe ausgeschlossen ist.

$C_{16}H_{20}N_4O_7$ (380,3)	Ber.	C 50,52	H 5,30	N 14,73
	Gef.	» 50,52	» 5,45	» 14,79

10-Chlor-dekahydro-isochinolin (XVIII)

1 g 10-Oxy-dekahydro-isochinolin-hydrochlorid (XVII) wird mit 30 ccm Eisessig, der zuvor bei 0° mit trocknem Chlorwasserstoff gesättigt ist, im Einschlußrohr 4 Stunden auf 100° erwärmt. Nach dem Erkalten dampft man i. V. ab, überschichtet den Rückstand mit Chloroform und fügt unter Eiskühlung 2 n-Sodalösung hinzu. Die Chloroformschicht wird getrocknet und abgedampft. Der kristalline Rückstand liefert ein Pikrat vom Schmp. 151° (aus Alkohol). Die Ausbeute beträgt 93% d. Th.

$C_{15}H_{19}ClN_4O_7$ (402,5)	Ber.	C 44,73	H 4,75	N 13,91	Cl 8,80
	Gef.	» 44,93	» 4,75	» 14,36	» 9,46

[7]) B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2617 (1948).

1,2,3,4,5,6,7,8-Oktahydro-isochinolin (XIX)

23,1 g Cyclohexenyl-äthylamin-hydrochlorid (XVI) werden mit Formaldehyd bei $p_H = 6{,}3$ (Phosphatpuffer) wie oben beschrieben zum 10-Oxy-dekahydro-isochinolin-hydrochlorid umgesetzt. Man erhitzt das erhaltene Rohprodukt mit 74 ccm konz. Salzsäure in einem Druckgefäß 2 Stunden auf 100° und arbeitet wie vorstehend beim 10-Chlor-dekahydro-isochinolin beschrieben auf. Der nach dem Abdampfen des Chloroforms hinterbleibende Rückstand wird mit 70 ccm einer 35-proc. Lösung von Kaliumhydroxyd in Methanol in einer Stickstoffatmosphäre 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man säuert anschließend mit verd. Säure an, vertreibt das Methanol durch Einengen i. V., entfernt nichtbasische Produkte durch einmaliges Ausäthern, macht wieder alkalisch, extrahiert mit Äther, trocknet die ätherische Schicht und dampft ab. Der ölige Rückstand wird i. V. destilliert. Man erhält 14,2 g (72% d. Th., bz. auf Cyclohexenyl-äthylamin) eines bei 93°/12 siedenden Öles. Die Substanz ist frei von Isomeren und liefert ein charakteristisches, einheitliches Hydrochlorid vom Schmp. 150°.

$C_9H_{16}ClN$ (173,6)	Ber.	C 62,24	H 9,29	N 8,06
	Gef.	» 62,41	» 9,45	» 7,95

Auch das entsprechende Pikrat ist sofort rein und schmilzt bei 172°; es ist identisch mit dem oben beschriebenen Pikrat aus der Mittelfraktion der Oktahydro-isochinoline XVI.

2-Methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XX)

14,2 g der vorstehenden Base werden mit 42 ccm 85-proc. Ameisensäure und 7,8 ccm 40-proc. Formalin langsam auf 100° erwärmt. Nach 8 Stunden wird unter Kühlung mit konz. Salzsäure angesäuert, i. V. abgedampft, mit Alkali versetzt und das ausgeschiedene Öl nach dem Aufnehmen in Äther destilliert. Man erhält 13,7 g einer einheitlichen, leicht beweglichen, farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 94°/10; $[n]_D^{18} = 1{,}5009$. Die Base färbt sich an der Luft und im Licht langsam rotbraun. Das aus Alkohol sehr gut kristallisierende Pikrat schmilzt bei 187°.

$C_{16}H_{20}O_7N_4$ (380,3)	Ber.	C 50,52	H 5,30	N 14,73
	Gef.	» 50,58	» 5,40	» 14,75

Dieses Pikrat zeigt mit dem oben aus dem Gemisch XIII erhältlichen Roh-Pikrat vom Schmp. 183° gemischt einen Schmp., der zwischen 183° und 187° liegt.

2-Methyl-9-10-trans-dioxy-dekahydro-isochinolin (XXI)

6,4 g der vorstehenden Base XX werden in 4,2 ccm 2n-Schwefelsäure gelöst und in der Kälte mit 370 ccm einer 0,25n-Lösung von Peressigsäure in Wasser versetzt. Die Mischung bleibt 4 Stunden bei 0° stehen. Man leitet in der Wärme SO_2 ein, bis eine Probe mit angesäuerter Kaliumjodidlösung kein Jod mehr ausscheidet. Man engt dann i. V. auf etwa 100 ccm ein, fügt 30 ccm einer 10-proc. Perchlorsäure hinzu, macht nach einer Stunde alkalisch und nimmt in Chloroform auf. Der nach dem Trocknen und Abdampfen der Chloroformlösung hinterbleibende Rückstand wird aus niedrigsiedendem Petroläther umkristallisiert: flache, farblose Kristalle vom Schmp. 82°, die sich gut in organischen Lösungsmitteln, auch etwas in Wasser, lösen. Ausbeute 6,3 g = 80% d. Th.

$C_{10}H_{19}O_2N$ (185,3)	Ber.	C 64,83	H 10,34	N 7,56
	Gef.	» 65,47	» 10,40	» 7,53

Der Stoff wird beim Kochen in benzolischer Lösung mit Phthalsäureanhydrid nicht verändert. Er gibt keine Reaktion mit Nesslers Reagenz. Perjodsäure wird nicht verbraucht. Durch eine konz. Lösung von Bleitetraacetat in Eisessig bei 40° wird er jedoch innerhalb 24 Stunden unter Verbrauch von 1 Atom O quantitativ gespalten.

II. Versuche mit Benzaldehyd

N-Benzyliden-cyclohexenyl-äthylamin (XXIII)

12,5 g Cyclohexenyl-äthylamin, 10,6 g Benzaldehyd, in je 25 ccm Alkohol gelöst, werden miteinander vereinigt, wobei sich die Mischung anfangs beträchtlich erwärmt. Man läßt 12 Stunden stehen, dampft ab und erhält durch Destillation 20,8 g (97% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp. 102°/0,06. Die Schiffsche Base färbt sich an der Luft langsam braun.

N-Benzyl-cyclohexenyl-äthylamin (XXIV)

Die vorstehend beschriebene alkohol. Lösung der Schiffschen Base wird direkt unter Zusatz von Palladium-Kohle und konz. Ammoniaklösung hydriert. Nach etwa 6 Stunden ist die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen. Man arbeitet wie üblich auf und erhält in nahezu quantitativer Ausbeute ein farbloses, zähflüssiges Öl vom Sdp. 130°/0,01. Es wird zweckmäßig über das Hydrochlorid gereinigt, welches man aus der alkohol. Lösung der Base durch Zugabe von Salzsäure direkt kristallin erhält und welches aus 50-proc. Methanol umkristallisiert werden kann: Farblose, schuppige Kristalle vom Schmp. 227°. Durch Zugabe von Alkali wird die Base wieder in Freiheit gesetzt und nochmals i. V. destilliert.

$C_{15}H_{21}N$ (215,2)	Ber.	C 83,64	H 9,85	N 6,50
	Gef.	» 83,65	» 9,55	» 6,23

Die Base liefert ein kristallines saures Oxalat vom Schmp. 232° (aus verd. Äthanol).

$C_{17}H_{23}O_4N$ (305,2)	Ber.	C 66,84	H 7,60	N 4,59
	Gef.	» 67,18	» 7,61	» 4,70

Das Pikrat kristallisiert aus Methanol und schmilzt bei 124°.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin (Adams) in Methanol nimmt die Base ein Mol Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt liefert ein kristallines Hydrochlorid vom Schmp. 170° (aus Essigester).

N-(α-Chlorbenzyl)-cyclohexenyl-äthylamin-hydrochlorid (XXII)

In eine siedende Lösung von 12,0 g N-Benzyliden-cyclohexenyl-äthylamin XXIII in Benzol wird unter Rühren ein mäßiger Strom trocknen Chlorwasserstoffs eingeleitet. Nach etwa 45 Min. läßt man abkühlen, saugt den entstandenen farblosen Niederschlag ab, wäscht mit niedrigsiedendem Petroläther und trocknet im Exsikkator. Ausbeute 14,2 g = 88% d. Th. Für die weiteren Versuche wird dieses Produkt verwendet.

Zur Analyse wird das Salz aus Alkohol umkristallisiert. Es bildet farblose, kleine Nadeln vom Schmp. 199°. Zur Bestimmung der abspaltbaren Salzsäure wird eine alkohol. Lösung mit 0,1 n-Kalilauge unter Zusatz von Phenolphthalein als Indikator titriert. In der so neutralisierten Lösung wird zur Kontrolle das Chlor-Ion nach Mohr bestimmt.

$C_{15}H_{21}Cl_2N$ (286,2)	Ber.	HCl 25,48	Cl 24,77
	Gef.	» 25,61	» 25,09

1-Phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXVI)

5,3 g des vorstehenden Salzes werden in einem Ölbad langsam auf 200° erhitzt. Es entweicht reichlich Chlorwasserstoff. Man läßt nach etwa 45 Min. abkühlen, nimmt in 30 ccm Methanol unter Erwärmen auf, fügt 12 ccm einer etwa 20-proc. Lösung von Kaliumhydroxyd in Methanol hinzu und erhitzt 1 Stunde unter Rückfluß. Dann wird mit etwa dem gleichen Volumen Wasser versetzt, mit verd. Salzsäure angesäuert und durch Abdampfen i. V. der größte Teil des Methanols entfernt. Man macht wieder alkalisch, nimmt die ausgeschiedene ölige Base in Äther auf, dampft ab und destilliert. Bei 115°/0,3 (R)[8]) geht sehr langsam ein äußerst zähes, chlorfreies Öl über, welches in der Vorlage allmählich kristallisiert. Die Ausbeute beträgt 3,7 g = 93% d. Th. Die Substanz färbt sich beim Aufbewahren langsam dunkel; sie läßt sich durch Auflösen in niedrigsiedendem Petroläther und Abkühlen über fester Kohlensäure umkristallisieren und schmilzt dann bei 41—43°.

Das Pikrat kristallisiert aus verd. Alkohol und schmilzt sehr unscharf, indem es bereits bei 95° sintert und erst bei 130° eine klare Schmelze liefert.

$C_{21}H_{22}O_7N_4$ (442,4)	Ber.	C 57,01	H 5,01	N 12,66
	Gef.	» 56,90	» 4,81	» 12,60

Wird die Base mit Palladium-Kohle im Ölbad etwa 5 Stunden auf 250° erhitzt, so erhält man nach dem Destillieren in 30-proc. Ausbeute das 1-Phenyl-isochinolin (XXVII) vom Schmp. 93° (aus Petroläther). Das Pikrat schmilzt bei 164°. Die Identität wird durch Mischproben mit authentischem Material bewiesen.

1-Phenyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydro-isochinolin (XXVIII)

4,0 g N-(α-Chlorbenzyl)-cyclohexenyl-äthylamin-hydrochlorid werden mit 20 ccm Dimethylanilin 30 Min. zum Sieden erhitzt. Man zerlegt mit verd. Natronlauge und Äther und gewinnt das Reaktionsprodukt aus der äther. Schicht durch Destillation. Sdp. 120°/0,03 (R), Ausbeute 2,1 g = 70% d. Th. Die ölige Substanz färbt sich an der Luft langsam gelb. Sie liefert ein charakteristisches Hydrochlorid, welches aus Essigester umkristallisiert bei 225° (Zers.) schmilzt.

$C_{15}H_{20}ClN$ (249,8)	Ber.	C 72,12	H 8,07	N 5,61
	Gef.	» 72,12	» 8,02	» 5,10

Die ölige Base wird durch Erhitzen mit 20-proc. Salzsäure (4 Stunden) in das 1-Phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin umgelagert (Ausbeute 67% d. Th.).

1-Phenyl-dekahydro-isochinolin (XXIX)

0,71 g der vorstehenden Base nehmen bei der katalytischen Hydrierung mit 0,2 g Platin (Adams) in 30 ccm Eisessig innerhalb 15 Min. 85 ccm Wasserstoff (= 1 Mol) auf. Das Reaktionsprodukt (Sdp. 105°/0,02 (R); 0,65 g = 91% d. Th.) läßt sich durch Lösen in Petroläther und starkes Abkühlen unter Verlusten

[8]) Im folgenden bedeutet der Zusatz (R), daß der Stoff aus einer kleinen Retorte destilliert wurde. Bei kleinen Substanzmengen und hohen Siedepunkten läßt sich auf diese Weise eine scharfe Fraktionierung im Hochvakuum durchführen. Zur Beheizung der Retorte verwendet man einen passend geschnittenen, 2-teiligen Metallblock, der das Retorten-Kölbchen völlig umschließt und dessen Temperatur genau eingestellt werden kann. Die Siedepunkte beziehen sich dann auf die charakteristische Badtemperatur, bei welcher der Stoff übergeht.

umkristallisieren und schmilzt dann bei 47—49°. Das Pikrat schmilzt u. Zers. bei 195° (aus Alkohol).

$C_{21}H_{24}O_7N_4$ (444,4)	Ber.	C 56,75	H 5,44	N 12,61
	Gef.	» 57,22	» 5,54	» 12,42

1-Phenyl-2-methyl-dekahydro-isochinolin (XXX)

0,4 g der vorstehenden Base werden mit je 2 ccm 85-proc. Ameisensäure und 40-proc. Formalin 10 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das basische Reaktionsprodukt wird in der üblichen Weise isoliert. Sdp. 125°/0,006 (R). Es liefert ein kristallines Pikrat vom Schmp. 202° (aus Methanol).

$C_{22}H_{26}O_7N_4$ (458,2) Ber. N 12,22 Gef. N 12,11

Das gleiche Produkt wird erhalten, wenn man die nachstehend beschriebene Base mit Pt (Adams) in Eisessig hydriert.

1-Phenyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXXII)

19,0 g N-Benzyliden-cyclohexenyl-äthylamin (XXIII) und 13,5 g Dimethylsulfat werden in 40 ccm Benzol gelöst und 45 Min. zum Sieden erhitzt. Die dunkel gefärbte Lösung wird anschließend mit 60 ccm 2n-Salzsäure durchgeschüttelt. Man klärt die wäßrige salzsaure Schicht durch einmaliges Ausziehen mit Äther, macht alkalisch und nimmt das ausgeschiedene Öl in Äther auf. Beim Abdampfen des Äthers scheidet sich in kleiner Menge (0,4 g) ein kristallines Nebenprodukt ab. Nach dem Filtrieren wird der Äther völlig entfernt und der Rückstand destilliert. Man erhält 10,6 g = 52% d. Th. eines farblosen Öls vom Sdp. 100°/0,1, welches sich an der Luft langsam gelb färbt.

$C_{16}H_{21}N$ (227,3)	Ber.	C 84,53	H 9,31	N 6,16
	Gef.	» 84,25	» 9,33	» 6,43

Das Pikrat schmilzt bei 164° (aus Alkohol).

Der gleiche Stoff wird in 82-proc. Ausbeute erhalten, wenn man das 1-Phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXVI) in der üblichen Weise mit Ameisensäure und Formalin methyliert.

1-Phenyl-2-methyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin (XXXIII)

Das im vorstehenden Versuch erwähnte kristalline Nebenprodukt (0,4 g = 3% d. Th.) wird aus Benzol umkristallisiert. Es bildet seidenweiche, verfilzte Nädelchen vom Schmp. 202°, unlöslich in Wasser, löslich in verd. Salzsäure.

$C_{16}H_{23}ON$(245,4)	Ber.	C 78,32	H 9,45	N 5,71
	Gef.	» 77,89	» 9,26	» 6,59

1-Phenyl-2-benzyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin (XXXIX)

Eine Lösung von 5,0 g N-Benzyl-cyclohexenyl-äthylamin-hydrochlorid (XXXVII) (Schmp. 227°) in 100 ccm Wasser wird mit 7,0 g Benzaldehyd 6 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man als basischen Anteil ein dickes Öl, welches nach mehreren Tagen teilweise kristallisiert. Man reibt mit wenig Äther durch, filtriert ab und kristallisiert aus Essigester um. Schmp. 143°, Ausbeute 1,5 g.

$C_{22}H_{27}ON$ (321,0)	Ber.	C 82,19	H 8,47	N 4,39
	Gef.	» 81,92	» 8,52	» 4,54

Das Pikrat schmilzt bei 166° (aus Alkohol), das Hydrochlorid bei 223° (aus Aceton).

1-Phenyl-2-benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXXVIII)

a) 0,3 g der vorstehenden Oxybase werden mit 10 ccm 20-proc. Solzsäure 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Man macht nach dem Abkühlen alkalisch, äthert aus und kristallisiert den nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibenden Rückstand aus Methanol um. Schmp. 88°, Ausbeute 0,12 g.

b) Eine Mischung aus 20 g N-Benzyl-cyclohexenyl-äthylamin-hydrochlorid (XXXVII), 28 g Benzaldehyd und 0,5 g Chlorzink (wasserfrei) wird 3 Stunden auf 150° erhitzt. Die braune Schmelze wird nach dem Erkalten in 200 ccm 2n-Salzsäure gelöst, zur Entfernung neutraler Bestandteile mit Äther ausgeschüttelt und das auf Zusatz von Natronlauge sich abscheidende Öl in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird mit Bisulfitlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit wenig Alkohol. Man erhält so 17,9 g eines Rohproduktes vom Schmp. 74° (74% d. Th.), welches durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol gereinigt werden kann und dann bei 88° schmilzt. Beträchtliche Substanzmengen bleiben dabei in der Mutterlauge; wenn man diese aufarbeitet, so erhält man bei 80° schmelzende, z. T. isomere Produkte, die sich durch Erhitzen mit Salzsäure umlagern lassen und dann ebenfalls bei 88° schmelzen.

Die nach den beiden Verfahren erhaltenen Basen vom Schmp. 88° bilden feine weiße Nadeln, welche miteinander gemischt keine Depression des Schmelzpunktes zeigen.

$C_{22}H_{25}N$ (303,2)	Ber.	C 87,07	H 8,31	N 4,62
	Gef.	» 86,67	» 8,39	» 4,77

Das Pikrat schmilzt bei 178° (aus Alkohol).

Die Base nimmt bei der katalytischen Hydrierung mit Platin (Adams) in Methanol 1 Mol Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt schmilzt bei 119° (aus Alkohol); es wird ferner durch das bei 186° schmelzende Pikrat (aus Alkohol) charakterisiert.

Wenn man die Base mit Palladium-Kohle 3 Stunden auf 220° erhitzt, so entsteht in etwa 50-proc. Ausbeute 1-Phenyl-isochinolin vom Schmp. 91° (Pikrat 164°), welches keine Schmelzpunktsdepression mit einem authentischen Material zeigt.

1-Phenyl-2-benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin-jodmethylat (XL)

a) 2,0 g der vorstehenden Base werden in etwa 7 ccm Methyljodid gelöst. Nach etwa 4 Stunden beginnt die Abscheidung von Kristallen. Man läßt 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen, saugt ab, wäscht mit Alkohol nach und kristallisiert aus Methanol um. Ausbeute 2,6 g = 88% d. Th.

b) 2,0 g 1-Phenyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXXII) werden mit 1,8 g Benzyljodid versetzt. Unter starker Erwärmung bildet sich sofort ein dicker brauner Kristallbrei, der aus Methanol umkristallisiert wird. Ausbeute 1,7 g.

Die Substanz schmilzt bei 196°.

$C_{23}H_{28}NJ$ (445,1)	Ber.	N 3,14	Gef. N 3,14

Beim Erhitzen i. V. auf etwa 250° wird Benzyljodid abgespalten. Gleichzeitig destilliert ein Öl über, welches das bei 164° schmelzende Pikrat des unter b) genannten Ausgangsmaterials liefert.

III. Versuche mit Benzophenon

Amin-Zink-Komplex

Eine Lösung von 4,2 g Zinkchlorid (0,03 Mol) in 15 ccm Wasser wird mit einer Lösung von 7,5 g Cyclohexenyl-äthylamin (0,06 Mol) in 15 ccm Aceton versetzt, worauf sich das Gemisch stark erwärmt. Man läßt 12 Stunden stehen, saugt das ausgeschiedene Komplexsalz ab, wäscht mit Wasser und einmal mit Aceton und trocknet im Exsikkator. Ausbeute 10,2 g.

Das Salz ist in der Hitze etwas löslich in Methanol, Äthanol und Chloroform, schwer löslich in Wasser, Essigester und Aceton. Aus Xylol läßt es sich gut umkristallisieren und bildet dann glänzende Blättchen vom Schmp. 192—194°.

Schiffsche Base aus Benzophenon und Cyclohexenyl-äthylamin (XLI)

Ein Gemisch aus 12,5 g Cyclohexenyl-äthylamin, 18,2 g Benzophenon, 1,2 g des vorstehenden Amin-Zink-Komplexes und 60 ccm Xylol wird in einem Zweihalskolben, versehen mit Rührer und Wasserabscheider, zum Sieden erhitzt (Ölbad). Nach etwa 4 Stunden hat sich die berechnete Menge Wasser (1,8 ccm) abgeschieden. Nach dem Abkühlen kristallisiert das eingesetzte Zink-Salz quantitativ wieder aus. Man filtriert, dampft das Lösungsmittel i. V. ab und destilliert den Rückstand i. V. der Ölpumpe. Sdp. 152°/0,07, Ausbeute 27,3 g = 94% d. Th.

Die zähflüssige Schiffsche Base färbt sich an der Luft langsam braun. Sie löst sich in kalter verd. Salzsäure und kann aus dieser Lösung, wenn man alsbald alkalisch macht, unverändert wieder ausgeschieden werden.

In gleicher Weise läßt sich Cyclohexenyl-äthylamin mit Acetophenon kondensieren. Das Reaktionsprodukt siedet bei 122°/0,1. Es wird durch kalte verd. Salzsäure sehr rasch gespalten.

N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin (XLIII)

50 g Cyclohexenyl-äthylamin, 73 g Benzophenon und 4 g Amin-Zink-Komplex werden wie vorstehend in 150 ccm sied. Xylol umgesetzt. Man entfernt das nach dem Abkühlen wieder auskristallisierende Zinksalz, versetzt mit 60 g Dimethylsulfat und erhitzt 1 Stunde auf dem Dampfbad. Dabei scheidet sich das quartäre Salz völlig ab. Anschließend wird mit 240 ccm 2n-Salzsäure kräftig und anhaltend durchgeschüttelt, die Xylolschicht entfernt und die wäßrige Schicht ohne Rücksicht auf eine darin enthaltene Trübung alkalisch gemacht. Nach einiger Zeit säuert man wieder an und äthert aus. Aus der ätherischen Schicht, sowie aus der zuvor abgetrennten Xylolschicht, gewinnt man das eingesetzte Benzophenon fast quantitativ zurück. Schließlich wird die salzsaure wäßrige Schicht wieder alkalisch gemacht und die sich abscheidende Base durch Aufnehmen in Äther isoliert. Leichtbewegliches, wasserklares Öl. Sdp. 82°/12 Ausbeute 48 g = 86% d. Th.

$C_9H_{17}N$ (139,2) Ber. N 10,06 Gef. N 10,12

Das Pikrat schmilzt bei 140—141° und ist identisch mit einem nach Schnider und Hellerbach[2]) hergestellten Präparat.

IV. Versuche mit Phenylacetaldehyd

1-Benzyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin (XLV)

Äquivalente Mengen Cyclohexenyl-äthylamin (28 g) und Phenylacetaldehyd (27 g), in Benzol gelöst, reagieren sofort unter Erwärmung und Wasserabspaltung miteinander, was sich durch die Trübung der benzol. Lösung zu erkennen gibt.

Trocknet man die Lösung mit Natriumsulfat und dampft ab, so kann man den öligen Rückstand aus einer Retorte destillieren. Sdp. 150°/0,03. Das gelb gefärbte Öl ist sehr säureempfindlich; es ist nicht gelungen, aus diesem Öl eine definierte Verbindung zu isolieren. Es wird deshalb auf die Reinigung der Schiffschen Base verzichtet und sogleich die trübe benzolische Lösung ohne Rücksicht auf das ausgeschiedene Wasser langsam 3 Stunden unter mechanischer Rührung in 150 ccm einer Mischung aus 2 Teilen konz. Salzsäure und 1 Teil Wasser in der Kälte eingetropft. Man läßt noch einige Stunden unter Rühren reagieren, trennt dann die salzsaure Schicht ab, versetzt diese solange mit Alkali, bis sie nur noch schwach sauer reagiert, befreit sie von den ausgeschiedenen Aldehydharzen durch Filtration, macht alkalisch, nimmt in Äther auf und destilliert zunächst den Äther, dann i. V. das nicht umgesetzte Ausgangsamin ab, welches auf diese Weise zu etwa 30% zurückgewonnen wird. Der dunkelbraune zähe Rückstand wird warm in Methanol gelöst und mit verd. Salzsäure auf dem Dampfbad bis zum Verjagen des Methanols behandelt, wobei sich wieder Aldehydharze abscheiden. Man verdünnt mit Wasser, filtriert, macht das Filtrat alkalisch, nimmt in Äther auf und destilliert. Bei 0,03 mm (R) geht zwischen 80° und 100° ein farbloses Öl über, dem bei etwa 110° ein kristallines Produkt folgt. Durch nochmalige Destillation werden ölige Fraktion (0,5 g) und kristalline Fraktion (0,8 g) möglichst sauber voneinander getrennt.

Die kristalline Fraktion gibt ein hellgelbes, in schönen Nadeln kristallisierendes Pikrat vom Schmp. 153° (aus 60-proc. Methanol).

$C_{22}H_{26}O_8N_4$ (474,5)	Ber.	C 55,69	H 5,52	N 11,81
	Gef.	» 55,71	» 5,20	» 12,22

Durch Zerlegung des Pikrates erhält man die freie Oxybase, welche nach dem Umkristallisieren aus Petroläther und Sublimation im Hochvakuum bei 142° scharf schmilzt.

$C_{16}H_{23}ON$ (245,4)	Ber.	C 78,32	H 9,45	N 5,71
	Gef.	» 78,54	» 9,09	» 5,68

Die Base liefert beim Erhitzen mit konz. Salzsäure unter Rückfluß 1-Benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin, welches als gut kristallisierendes Pikrat vom Schmp. 151° (aus 80-proc. Alkohol) identifiziert und mit einem authentischen Präparat[1]) verglichen wird. Wird die Base mit sirupöser Phosphorsäure 7 Stunden auf 150° erhitzt, so entsteht Morphinan, dessen Pikrat vom Schmp. 206° mit einer Vergleichsprobe[1]) keine Depression gibt.

Der oben erwähnte ölige Vorlauf (0,5 g) gibt ein bei 187° schmelzendes, orangegelbes Pikrat (aus Alkohol).

$C_{22}H_{24}O_7N_4$ (456,4)	Ber.	C 57,89	H 5,30	N 12,28
	Gef.	» 57,84	» 5,19	» 12,56

Dieses Nebenprodukt hat somit die gleiche Zusammensetzung wie das 1-Benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XLVI), und unterscheidet sich wahrscheinlich von der letzteren Verbindung durch die Lage der Doppelbindung.

1-Benzyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin-1-carbonsäure-lacton (XLIX)

Eine Lösung von 1,25 g Cyclohexenyl-äthylamin in 30 ccm n-Salzsäure wird mit 2,05 g α-Acetaminozimtsäure versetzt und etwa 20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Aus der zunächst klaren Lösung scheiden sich während des Erhitzens harzige Massen ab. Beim Abkühlen kristallisiert eine kleine Menge Phenylbrenztraubensäure aus. Man filtriert und treibt die in der Lösung enthaltene Base mehrmals zwischen Äther und wäßriger Säure hin und her, um die beigemengten

Harze möglichst weitgehend zu entfernen. Schließlich wird i. V. destilliert. Nachdem zunächst bei 14 mm das nicht umgesetzte Ausgangsamin entfernt worden ist, siedet das Reaktionsprodukt bei 135°/0,04 (R). Es wird in der Vorlage fest und bildet nach dem Umkristallisieren aus Petroläther schöne, teilweise sternförmig gruppierte Nadeln vom Schmp. 96°. Die Ausbeute beträgt 0,24 g = 9% d. Th.

$C_{17}H_{21}NO_2$ (271,4)	Ber.	C 75,24	H 7,80	N 5,16
	Gef.	» 75,28	» 7,83	» 5,03

Das Pikrat schmilzt bei 218—220° u. Zers. (aus Alkohol).

Mit Formaldehyd und Ameisensäure erhält man die N-Methylverbindung vom Schmp. 86° (aus Petroläther). Das zugehörige Pikrat schmilzt u. Zers. bei 220—222° (aus Alkohol).

V. N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin und Phenylacetaldehyd

Vereinigung zum Enamin (L)

Eine Lösung von 12 g N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin in 30 ccm Äther wird mit 8 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) versetzt und sodann unter Eiskühlung eine Lösung von 12 g Phenylacetaldehyd in 30 ccm Äther zugefügt. Nach dem Stehen über Nacht wird abfiltriert und destilliert. Als Hauptfraktion erhält man 15 g (63% d. Th.) eines farblosen, ziemlich dünnflüssigen Öles vom Sdp. 145°/0,14. Das Enamin ist unter Luftabschluß gut haltbar.

$C_{17}H_{23}N$ (241,4)	Ber.	C 84,59	H 9,61	N 5,80
	Gef.	» 84,06	» 9,90	» 5,90

N-Methyl-N-(β-phenyl-äthyl)-cyclohexyl-äthylamin

0,57 g des vorstehenden Enamins nehmen bei der katalytischen Hydrierung in Methanol mit Pt (Adams) 108 ccm Wasserstoff auf (ber. 114 ccm). Das Reaktionsprodukt siedet bei 125°/0,07 (R). Mit überschüssiger 2n-Salzsäure versetzt liefert es ein kristallines Hydrochlorid vom Schmp. 208°. Dieses kann aus viel Essigester umkristallisiert werden, wobei sich der Schmp. nicht ändert.

$C_{17}H_{28}ClN$ (281,9)	Ber.	C 72,44	H 10,01	N 4,97
	Gef.	» 72,58	» 9,98	» 4,89

1-Benzyl-2-methyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin (LI)

Eine Lösung von 3,34 g des Enamins L in 33 ccm 50-proc. Schwefelsäure bleibt 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Dann wird mit 150 ccm Wasser verdünnt, 1 Stunde zum Sieden erhitzt, zur Entfernung der Harze mit Äther geschüttelt und das basische Reaktionsprodukt aus der wäßrigen Schicht durch Zugabe von Alkali und Extrahieren mit Äther gewonnen. Schmp. 104° (aus Petroläther). Ausbeute 1,10 g = 31% d. Th.

$C_{17}H_{25}ON$ (259,4)	Ber.	C 78,71	H 9,72	N 5,40
	Gef.	» 78,85	» 9,77	» 5,49

Das Pikrat schmilzt bei 139° (aus Alkohol).

Die Petroläther-Mutterlaugen enthalten ein öliges Basengemisch, welches durch Destillation nicht getrennt werden kann. Die katalytische Hydrierung in Eisessig mit Pt (Adams) zeigt, daß das Gemisch in der Hauptsache (63%) das nachstehende Oktahydro-isochinolin-Derivat enthält.

1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydró-isochinolin (LIII)

4,0 g Enamin (L) bleiben in 40 ccm 87-proc. Phosphorsäure gelöst 3 Tage bei Raumtemperatur stehen. Es scheiden sich keine harzigen Produkte ab. Man verdünnt mit Wasser, entfernt die sich nun ausscheidenden geringen Harzmengen durch Schütteln mit Äther, macht die wäßrige Schicht alkalisch, äthert aus und reinigt die Base durch fraktionierte Destillation. Sdp. 125°/0,01 (R); Ausbeute 2,6 g = 65% d. Th. Das Pikrat schmilzt bei 152° (aus Alkohol).

$C_{23}H_{26}O_7N_4$ (470,5)	Ber.	C 58,71	H 5,57	N 11,91
	Gef.	» 58,76	» 5,63	» 11,93

1-Benzyl-2-methyl-dekahydro-isochinolin (LII)

1,00 g der vorstehenden Base werden in 30 ccm Eisessig mit 0,15 g Platin (Adams) katalytisch hydriert. Nach Aufnahme von 89 ccm Wasserstoff (ber. 104 ccm) wird das basische Reaktionsprodukt in der üblichen Weise isoliert. Farbloses Öl vom Sdp. 125°/0,01 (R). Ausbeute 0,81 g. Das Pikrat schmilzt bei 166°.

$C_{23}H_{28}O_7N_4$ (472,5)	Ber.	C 58,46	H 5,97	N 11,86
	Gef.	» 58,77	» 6,21	» 12,01

1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (LIV)

a) 2,00 g Enamin (L) werden mit 20 ccm 50-proc. H_2SO_4 8 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Dabei trübt sich die Lösung durch Ausscheidung einer kleinen Menge Aldehydharz. Man verdünnt mit Wasser, entfernt die Trübung durch Schütteln mit Äther, macht die wäßrige Schicht alkalisch, nimmt in Äther auf und destilliert. Im Vorlauf wird das aus der Rückspaltung des Enamins herrührende N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin gewonnen. Die Hauptfraktion bildet ein farbloses Öl vom Sdp. 120°/0,01 (R). Ausbeute 1,46 g = 73% d. Th. Das Pikrat schmilzt bei 134° (aus Alkohol) und wird mit einem authentischen Präparat vom Schmp. 134° verglichen. Keine Depression des Schmelzpunktes.

b) Die gleiche Verbindung wird in 70-proc. Ausbeute erhalten, wenn man 2 g Enamin (L) mit 20 ccm einer 87-proc. Phosphorsäure 8 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Man arbeitet wie vorstehend beschrieben auf.

c) 0,45 g 1-Benzyl-2-methyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin (LI) werden mit 10 ccm konz. Salzsäure 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man macht alkalisch, äthert aus und destilliert. Sdp. 120°/0,03. Ausbeute 0,32 g = 76% d. Th. Das Pikrat schmilzt bei 134° (Mischschmp.).

d) 0,65 g 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydro-isochinolin (LIII) werden in 20 ccm 2n-Salzsäure gelöst und nach Zufügung von 5 ccm konz. Salzsäure 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man macht alkalisch und äthert aus. Dabei bleibt ein amorphes Nebenprodukt ungelöst. Der Äther-Extrakt wird abgedampft, der Rückstand destilliert und dann in das Pikrat vom Schmp. 134° verwandelt. Ausbeute 60% d. Th.

N-Benzyl-N-(β-phenyl-vinyl)-cyclohexenyl-äthylamin (LV)

Eine Lösung von 17,4 g N-Benzyl-cyclohexenyl-äthylamin in 50 ccm Äther wird mit 5,0 g trocknem Kaliumcarbonat versetzt und eine Lösung von 12,9 g Phenylacetaldehyd in 30 ccm Äther langsam eingetropft. Anschließend erhitzt man noch etwa 1 Stunde zum Sieden, filtriert, dampft ab und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um. Schmp. 62°, Ausbeute 21,9 g = 85% d. Th.

$C_{23}H_{27}N$ (317,2)	Ber.	C 87,01	H 8,57	N 4,41
	Gef.	» 86,93	» 8,77	» 4,39

Die Substanz zersetzt sich langsam beim Aufbewahren. Sie nimmt beim Hydrieren in Methanol mit Platin 2 Mol Wasserstoff auf; das Hydrierungsprodukt liefert ein charakteristisches Hydrochlorid vom Schmp. 120° (aus Essigester).

$C_{23}H_{32}NCl$ (357,8) Ber. N 3,91 Gef. N 3,83

1,2-Dibenzyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydro-isochinolin (LVI)

Eine Lösung von 15,0 g des vorstehenden Enamins in 70 g 78-proc. Phosphorsäure wird 3 Tage sich selbst überlassen. Bereits nach wenigen Stunden tritt der Geruch nach Phenylacetaldehyd auf, und es scheiden sich harzige Produkte ab. Man verdünnt mit Wasser, entfernt die Harze durch Schütteln mit Äther, macht die wäßrige Schicht alkalisch, nimmt die ausgeschiedenen Basen in Äther auf und destilliert. Bei 120°/0,03 (R) gehen 2,0 g N-Benzyl-cyclohexenyl-äthylamin über, welche durch Rückspaltung aus dem Enamin entstanden sind. Bei 175°/0,03 (R) folgt ein zähes Öl, dessen Pikrat nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 174° schmilzt.

$C_{29}H_{30}O_7N_4$ (546,2)	Ber.	C 63,72	H 5,53	N 10,25
	Gef.	» 62,43	» 5,72	» 10,18

Die Base läßt sich durch Kochen mit 20-proc. Salzsäure in der üblichen Weise umlagern. Man erhält das bekannte[1]) 1,2-Dibenzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin, dessen Pikrat bei 159° schmilzt (Mischschmp.). Andererseits läßt sich die Base in Eisessig-Lösung mit Platin unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff hydrieren. Das Pikrat des so gewonnenen 1,2-Dibenzyl-dekahydro-isochinolins schmilzt bei 162°.

VI. Versuche mit Oxyderivaten des Phenylacetaldehyds

Enamin LVII aus p-Oxy-phenylacetaldehyd

Eine Lösung von 1,30 g frisch dest. p-Oxy-phenylacetaldehyd in 20 ccm Äther wird mit 1,30 g N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin versetzt. Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt das Enamin ölig zurück. Es zersetzt sich beim Versuch, es zu destillieren. Mit Pikrinsäure wird das Pikrat des Ausgangsamins erhalten; gleichzeitig tritt der charakteristische Geruch des freien Aldehyds auf.

Katalytische Hydrierung. 2,50 g des vorstehenden rohen Enamins nehmen in Methanol bei Gegenwart von Platin 230 ccm Wasserstoff auf (ber. 250 ccm). Das Reaktionsprodukt wird i. V. destilliert. Bei etwa 95°/0,02 (R) geht das N-Methyl-cyclohexyl-äthylamin (0,55 g) über, welches aus dem im rohen Enamin noch vorhandenen Ausgangsamin durch Absättigung der Doppelbindung entstanden ist und durch das bei 170° schmelzende Hydrochlorid (aus Essigester) charakterisiert wird. Bei etwa 185°/0,02 (R) folgen 1,35 g einer sehr zähflüssigen Substanz, die aus Essigester-Ligroin kristallisiert werden und dann bei 87° schmelzen.

$C_{17}H_{25}ON$ (259,4)	Ber.	C 78,71	H 9,72	N 5,40
	Gef.	» 78,43	» 9,99	» 5,43

Das Hydrochlorid schmilzt bei 130° (aus Aceton). Bei der katalytischen Hydrierung in Eisessig mit Platin nimmt die Base ein weiteres Mol Wasserstoff auf. Das Reaktionsprodukt schmilzt bei 104° (aus Essigester-Petroläther).

1-(p-Oxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydro-isochinolin (LX)

20,4 g rohes Enamin (LVII) werden in 100 ccm konz. Phosphorsäure gelöst und 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dabei scheiden sich an der Kolbenwand dunkel gefärbte Harze ab. Man verdünnt mit reichlich viel Wasser,

klärt die Lösung durch Ausschütteln mit Äther, macht alkalisch und isoliert die entstandene Base durch Extraktion mit Äther. Bei der Destillation erhält man neben einer niedrigsiedenden Fraktion, die aus N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin (6,2 g) besteht, eine bei 190—200°/0,06 (R) übergehende, zähflüssige Substanz, die nach Adsorption an Silene EF-Celite 535 (5:1) und Elution mit Petroläther-Benzol (1:1) kristallisiert. Man kristallisiert aus Essigester um. Schmp. 155°, Ausbeute 0,6 g = 3% d. Th.

$C_{17}H_{23}NO$ (257,4)	Ber.	C 79,33	H 9,01	N 5,44
	Gef.	» 79,80	» 9,01	» 5,19

Enamin LXIII aus p-Methoxy-phenylacetaldehyd

18,4 g p-Methoxy-phenylacetaldehyd-Bisulfitverbindung werden mit etwa 10 ccm Wasser befeuchtet und mit einer äther. Lösung von 8,5 g N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin überschichtet. Unter Eiskühlung und mechan. Rühren wird eine Lösung von 20,0 g Pottasche in 40 ccm Wasser innerhalb einer Stunde zugetropft. Unter weiterem Rühren läßt man auf Raumtemperatur kommen, fügt 100 ccm Wasser bis zur vollständigen Auflösung hinzu, trennt die äther. Schicht ab, wäscht mit Wasser und dampft ab. Es hinterbleiben 16,0 g (96% d. Th.) eines rot gefärbten Öls, welches auf Grund der nachstehenden Hydrierungsversuche etwa 70% Reinprodukt enthält. Das Rohprodukt ist nur schwierig zu reinigen, weil es sich bei der Destillation zersetzt. Man kann aber unter Verlusten eine bei 182°/0,02 (R) siedende, ziemlich reine Fraktion erhalten.

$C_{18}H_{25}ON$ (271,2)	Ber.	C 79,85	H 9,29	N 5,16
	Gef.	» 79,21	» 9,31	» 4,96

Bei der Weiterverarbeitung wurde stets das Rohprodukt verwendet.

Katalytische Hydrierung. 2,0 g des vorstehenden Rohproduktes werden in 50 ccm Methanol mit 0,3 g 5-proc. Palladiumkohle hydriert. Nachdem ungefähr 0,9 Mol Wasserstoff aufgenommen sind, bleibt die Hydrierung stehen. Man dampft ab, destilliert bei etwa 180°/0,03 (R) und stellt aus dem öligen Destillat (1,4 g = 69% d. Th.) ein kristallines Hydrochlorid vom Schmp. 171° (aus Aceton) her.

$C_{18}H_{28}ONCl$ (309,7) Ber. N 4,52 Gef. N 4,49

Wenn man bei der vorstehenden Hydrierung nach erfolgter Wasserstoffaufnahme das Lösungsmittel durch Eisessig ersetzt und mit Platin weiter hydriert, so wird nochmal ein Mol Wasserstoff aufgenommen. Man erhält dann in 71-proc. Ausbeute ein farbloses Öl vom Sdp. 160°/0,02 (R), dessen Hydrochlorid bei 189° (aus Aceton) schmilzt. Eine Mischung mit dem vorstehenden Hydrochlorid vom Schmp. 171° beginnt bereits bei 148° zu schmelzen.

1-Anisyl-2-methyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydro-isochinolin (LXI)

2,80 g des Enamins LXIII (Rohprodukt) werden in 20 g 87-proc. Phosphorsäure 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man verdünnt mit Wasser, schüttelt mit Äther, macht die wäßrige Schicht alkalisch, nimmt die ausgeschiedene Base in Äther auf und destilliert. Sdp. 178°/0,03 (R), Ausbeute 1,60 g = 57% d. Th. Das Pikrat schmilzt bei 149° (aus Alkohol).

$C_{24}H_{28}O_8N_4$ (500,0)	Ber.	C 57,69	H 5,64	N 11,20
	Gef.	» 57,80	» 5,71	» 11,63

Der gleiche Stoff wird erhalten, wenn man die Phenolbase LX in äther. Lösung mit Diazomethan behandelt.

1-Anisyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (LXII)

3,0 g des Enamins LXIII (Rohprodukt) werden mit 30 ccm 50-proc. Schwefelsäure 8 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Man arbeitet das Cyclisierungsprodukt wie bereits im vorstehenden Versuch beschrieben auf. Sdp. 181°/0,04 (R). Ausbeute 2,11 g = 70% d. Th. Das Pikrat schmilzt bei 172° (aus viel Methanol).

$C_{24}H_{28}O_8N_4$ (500,0)	Ber.	C 57,69	H 5,64	N 11,20
	Gef.	» 57,82	» 5,66	» 11,16

Der gleiche Stoff wird auch beim Cyclisieren mit sirupöser Phosphorsäure auf dem Dampfbad erhalten. Die Ausbeute ist aber geringer (44% d. Th.). Ferner gewinnt man ihn durch Umlagerung aus dem Oktahydro-isochinolin-Derivat LXI mit 20-proc. Salzsäure in etwa 60-proc. Ausbeute. Das in jedem Falle bei 172° schmelzende Pikrat gibt mit einer authentischen Substanz[1]) (Schmp. 173°) keine Schmelzpunktsdepression.

Enamin LXVI aus Benzyl-homoisovanillin

0,44 g analysenreiner Aldehyd (Schmp. 40°) werden in 3 ccm Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit einer Lösung von 0,24 g N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin versetzt. Nach wenigen Minuten kristallisiert das Enamin vom Schmp. 74° aus. Es ist sofort rein, denn beim Umkristallisieren aus Methanol wird der Schmp. nicht geändert. Die Ausbeute beträgt 0,41 g = 63% d. Th.

$C_{25}H_{31}O_2N$ (377,5)	Ber.	C 79,53	H 8,28	N 3,71
	Gef.	» 79,40	» 8,06	» 3,70

Man kann das gleiche Enamin auch aus der Bisulfitverbindung des Benzyl-homoisovanillins erhalten, wenn man der beim Phenylacetaldehyd gegebenen Vorschrift folgt. Die Ausbeute beträgt dann 77% d. Th. (Rohprodukt).

Katalytische Hydrierung. 0,57 g des vorstehenden reinen Enamins (LXVI) nehmen in abs. Alkohol mit Platin fast 2 Mol Wasserstoff auf. Aus dem Reaktionsprodukt wird ein einheitliches Pikrat vom Schmp. 134° (aus Methanol) in 83-proc. Ausbeute gewonnen.

$C_{31}H_{38}O_9N_4$ (610,7)	Ber.	C 60,97	H 6,27	N 9,18
	Gef.	» 61,13	» 6,11	» 9,38

Durch Behandlung des Pikrats mit Lithiumhydroxyd-lösung und Ausschütteln mit Äther gewinnt man quantitativ die freie Base LXIX vom Schmp. 44° (aus verd. Alkohol).

$C_{25}H_{35}O_2N$ (381,5)	Ber.	C 78,68	H 9,25	N 3,67
	Gef.	» 78,75	» 9,41	» 3,73

Wenn man das reine Enamin in Methanol mit Palladium-Oxydul hydriert, so erhält man nach Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff ein bei etwa 150°/0,06 destillierendes Öl, welches beim Anreiben erstarrt und aus wäßr. Methanol umkristallisiert wird. Schmp. 80°.

$C_{18}H_{29}O_2N$ (291,4)	Ber.	C 74,18	H 10,03	N 4,81
	Gef.	» 74,38	» 9,97	» 4,85

Enamin LXXI aus Homoisovanillin

Zunächst wird eine Lösung des Homoisovanillins hergestellt, indem man 0,31 g reines Benzyl-homoisovanillin mit Palladium (Oxydul) hydriert. Die so erhaltene methanolische Lösung wird mit 0,17 g N-Methyl-cyclohexenyl-äthyl-

amin versetzt und i. V. zur Trockne gedampft. Der Rückstand besteht etwa zur Hälfte aus dem gesuchten Enamin, doch kann er, da er nicht kristallisiert und sich beim Destillieren zersetzt, nicht weiter gereinigt werden.

Katalytische Hydrierung. Das vorstehende rohe Enamin wird in methanolischer Lösung unter Zusatz von Platin hydriert, wobei 55 ccm Wasserstoff aufgenommen werden. Für eine reine Substanz mit 2 Doppelbindungen würden sich 60 ccm Wasserstoff errechnen. Das Reaktionsprodukt wird i. V. destilliert und die bei etwa 150°/0,06 (R) übergehende Fraktion aus wäßr. Methanol umkristallisiert. Man erhält 0,16 g = 50% d. Th. vom Schmp. 80°. Die Substanz ist identisch mit dem in der Benzyl-homoisovanillin-Reihe gewonnenen Hydrierungsprodukt LXX (Mischschmp.).

1-(3'-Oxy-4'-methoxy-benzyl)-2-methyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydro-isochinolin (LXVII)

a) 2,0 g des kristallisierten Enamins LXVI werden in 20 ccm konz. Phosphorsäure eingetragen. Nach 3-täg. Stehen wird mit viel Wasser verdünnt, zur Entfernung der Aldehydharze mit Äther durchgeschüttelt und die wäßrige Schicht mit Ammoniaklösung solange versetzt, bis sie nur noch schwach sauer reagiert. Die sich dabei abscheidenden Nebenprodukte werden durch Ausschütteln mit Chloroform entfernt. Schließlich macht man mit mehr Ammoniaklösung deutlich alkalisch, isoliert die ausgeschiedenen Basen durch Ausäthern und fraktioniert i. V. Bei etwa 135°/0,06 (R) destilliert ein langsam kristallisierendes Öl über, welches durch Umkristallisieren aus wäßr. Alkohol gereinigt wird. Schmp. 139°, Ausbeute 10% d. Th.

b) Man überführt 0,91 g reines Benzyl-homoisovanillin (Schmp. 40°), wie bereits beschrieben, in das ölige Enamin LXXI, löst dieses in 15 ccm kalter, sirupöser Phosphorsäure, läßt 3 Tage stehen, verdünnt mit Wasser und arbeitet wie unter a) angegeben auf. Das teilweise kristallisierende Rohprodukt (170 mg) schmilzt nach dem Umkristallisieren bei 139° und gibt keine Depression mit der nach a) gewonnenen Substanz.

$C_{18}H_{25}O_2N$ (287,4)	Ber.	C 75,22	H 8,77	N 4,87
	Gef.	» 75,09	» 8,48	» 5,13

Die Substanz nimmt beim Hydrieren in Eisessig mit Platin rasch 1 Mol Wasserstoff auf. Das Reaktionsprodukt schmilzt bei 134° (aus wäßr. Methanol).

$C_{18}H_{27}O_2N$ (289,4)	Ber.	C 74,70	H 9,40	
	Gef.	» 74,73	» 9,38	

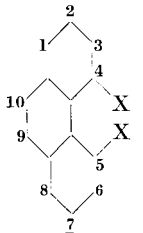
Optische Isomerie durch Molekülдeformation. I

Von *Walter Theilacker* und *Fritz Baxmann*[1])

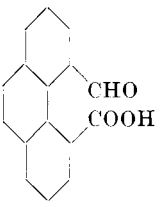
(Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover)

(Eingegangen am 2. April 1953)

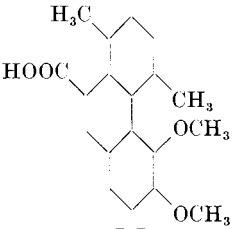
Es ist auffallend, daß im „Beilstein" keine 4,5-disubstituierten Phenanthrene (I) beschrieben sind und lange Zeit die Darstellung des 4,5-Dimethylphenanthrens (I, X = CH_3)[2]) und ähnlicher Kohlenwasserstoffe[3]) mißlang. Ganz allgemein vermeiden substituierende Agenzien die 4- und 5-Stellung im Phenanthren[4]), und es treten Ausweichreaktionen[5]) (z. B. Methylwanderungen) ein. Das ist aus



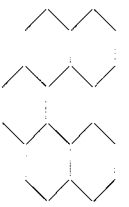
I



II



III



IV

räumlichen Gründen verständlich, denn die beiden Substituenten in 4- und 5-Stellung kommen bei der Annahme eines ebenen Moleküls und normaler Valenzwinkel einander auf Bindungsabstand nahe. Wenn es nun im Laufe der Zeit doch gelang, solche 4,5-Disubstitutionsderivate, z. B. II[6]) und daraus das 4,5-Dimethylphenanthren[7]) darzustellen, und kompliziertere Substanzen dieser Art wie III[8]), IV[9]) u. a., sowie analoge heterocyclische Verbindungen

[1]) Inauguraldissertation, Hannover 1951; Vorl. Mitt. Naturwissenschaften **38**, 156 (1951).

[2]) R. D. Haworth u. G. Sheldrick, J. chem. Soc. [London] **1934**, 1950.

[3]) J. W. Cook u. E. L. Kennaway, Amer. J. Cancer **33**, 55 (1938).

[4]) L. F. Fieser, The Chemistry of natural products related to phenanthrene, 2. Aufl. London **1937**, S. 13.

[5]) Zum Beispiel R. D. Haworth, C. R. Mavin u. G. Sheldrick, J. chem. Soc. [London] **1934**, 454; L. F. Fieser, L. M. Joshel u. A. M. Seligman, J. Amer. chem. Soc. **61**, 2134 (1939).

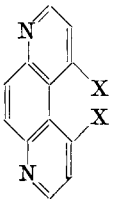
[6]) H. Vollmann, H. Becker, M. Corell u. H. Streeck, Liebigs Ann. Chem. **531**, 1 (1937).

[7]) G. M. Badger, J. E. Campbell, J. W. Cook, R. A. Raphael u. A. I. Scott, J. chem. Soc. [London] **1950**, 2326.

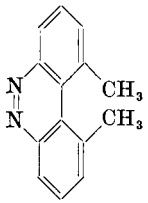
[8]) J. T. Cassaday u. M. T. Bogert, J. Amer. chem. Soc. **61**, 3055 (1939).

[9]) R. Weitzenböck u. A. Klingler, Mh. Chem. **39**, 315 (1919); J. W. Cook, J. chem. Soc. [London] **1933**, 1592; H. A. Weidlich, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1203 (1938); C. L. Hewett, J. chem. Soc. [London] **1938**, 1286; M. S. Newman, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1683 (1940).

wie V[10]) (X = Cl, OH, NH_2) und VI[11]) schon länger bekannt sind, so muß man annehmen, daß bei Verbindungen des Typs I im ebenen Molekül die Valenzwinkel an den Kohlenstoffatomen 4 und 5 erheblich deformiert sind, damit die Substituenten X die notwendige Entfernung voneinander gewinnen können. Dies ist jedoch nicht



V



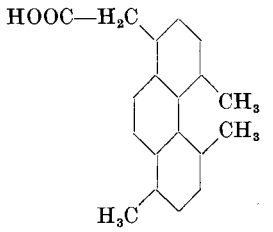
VI

sehr wahrscheinlich, denn eine überschlägige Berechnung unter Zugrundelegung eines Wirkungsradius von 1,5 Å für die CH_3-Gruppe ergibt im Falle des 4,5-Dimethyl-phenanthrens eine Valenzablenkung von über 30°, die höher ist als die im Dreiring! Es ist jedoch auch möglich, daß die Substituenten X aus der Ebene des aromatischen Ringsystems hinausgedrängt werden und zusätzlich die Sechsringe im Phenanthrenmolekül gegeneinander etwas verdreht werden[12]). In der Tat findet man bei dem o-Dichlor-, dem o-Dibrom- und dem Hexachlorbenzol[13]), daß die Substituenten nicht nur in der Ebene seitlich ausweichen, sondern auch ganz beträchtlich aus der Ringebene herausgebogen werden. Die Valenzrichtungen lassen sich leichter aus der Ringebene heraus als innerhalb dieser Ebene verbiegen. Es ist zu vermuten, daß bei I alle 3 Effekte in mehr oder minder starkem Maße auftreten und zu einem möglichst günstigen Ausgleich des durch die Substituenten X hervorgerufenen Spannungszustandes führen.

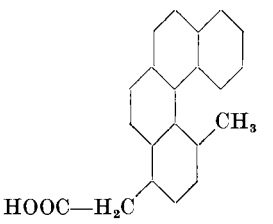
Was aber dabei letzten Endes resultiert, ist für I eine Molekülstruktur, die gegenüber der des Phenanthrens deformiert ist, man erhält ein verkeiltes Molekül, das nicht mehr eben und deshalb asymmetrisch ist. Verbindungen vom Typ I sollten deshalb in optischen Antipoden auftreten. In der Tat ist es M. S. Newman und A. S. Hussey[14]) gelungen, das 1,4,5-Trimethylphenanthren und die *4,5,8-Trimethyl-phenanthren-1-essigsäure* (VII) darzustellen und die letztere über das Brucinsalz in optisch aktiver Form zu

[10]) G. Jacini, Gazz. chim. ital. **69**, 111 (1939); **70**, 621 (1940).
[11]) G. Wittig u. O. Stichnoth, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 928 (1935).
[12]) M. S. Newman, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1683 (1940).
[13]) O. Bastiansen u. O. Hassel, Acta chem. scand. **1**, 489 (1947).
[14]) J. Amer. chem. Soc. **69**, 3023 (1947).

erhalten ($[\alpha]_D = +2{,}3 \pm 0{,}5^0$). Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der *5-Methyl-3,4-benzphenanthren-8-essigsäure* (VIII)[15]), die durch fraktionierte Veresterung mit (—)-Menthol in optisch aktiver Form ($[\alpha]_D = +2{,}1 \pm 0{,}4^0$) erhalten werden konnte. Wenn auch die spezifischen Drehungen in beiden Fällen nur gering sind, so spricht doch die Racemisierung von VII und VIII und die Mutarotation des Brucinsalzes von VII in Lösung bei Zimmertemperatur dafür, daß die vermuteten optisch aktiven Säuren erhalten worden sind. Da aber bei der Darstellung von VII und VIII, wie eingangs erwähnt, Ausweichreaktionen möglich sind, wäre es denkbar, daß die beobachteten geringen optischen Drehungen auf die optische Spaltung einer Beimengung zurückzuführen sind, um so mehr als es G. Wittig und O. Stichnoth[16]) nicht gelungen ist, eine analoge heterocyclische Substanz, das *4,5-Dimethylphenazon* (VI) in optische Antipoden zu zerlegen.



VII

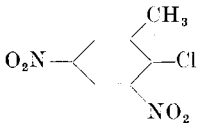


VIII

Um diese Unsicherheit zu beseitigen und unsere Kenntnisse über derartige deformierte Moleküle zu erweitern, haben wir die Spaltung einer Reihe von geeigneten Verbindungen in optische Antipoden in Angriff genommen und uns zunächst der leichteren Zugänglichkeit wegen dem *4,5-Dimethylphenazon* (VI) zugewandt. Da dieses nur eine schwache Base ist, war es unser Bestreben, ein Diamino-Derivat von VI herzustellen, das eine größere Tendenz zur Salzbildung mit optisch aktiven Säuren besitzen müßte. Es wurde dazu das *2-Chlor-3,5-dinitro-toluol* (IX) nach Ullmann in das *4,4',6,6'-Tetranitro-2,2'-ditolyl* (X) umgewandelt und dieses der Reduktion unterworfen. Bei allen Reduktionsverfahren, die angewandt wurden, entstand jedoch das gewünschte *2,7-Diamino-4,5-dimethylphenazon* (XI) nicht oder lediglich in solch geringen Mengen, daß es nur durch die charakteristischen Farbreaktionen derartiger Diaminophenazone mit Mineralsäuren nachgewiesen werden konnte. Es entstanden im wesentlichen: Bei der Reduktion mit Natriumamalgam

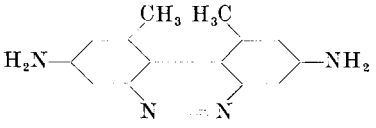
[15]) M. S. Newman u. W. B. Wheatley, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1913 (1948).
[16]) Siehe Anm. 11.

bzw. Lithiumaluminiumhydrid oder durch elektrolytische Reduktion amorphe Stoffe, die bei der weiteren Reduktion mit Zinn(II)-chlorid und Salzsäure in eine Verbindung übergehen, die auf Grund der Analyse und der Eigenschaften wahrscheinlich das Carbazol XII,



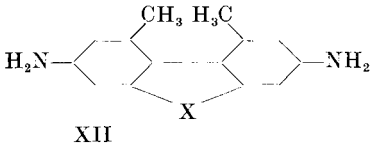
IX

X

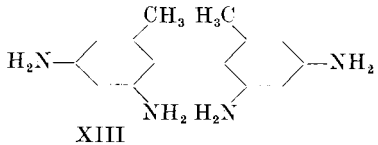


XI

X = NH, ist, bei der Reduktion mit Natriumsulfid bei 60° eine Substanz, die auf Grund ihrer Eigenschaften und der Analyse wahrscheinlich das Diphenylenoxyd XII, X = O, ist, und bei der



XII

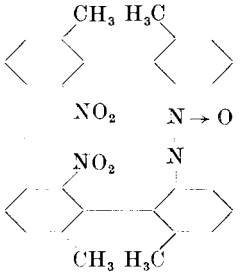


XIII

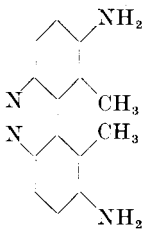
Reduktion mit Ammoniumsulfid oder Natriumsulfid in der Kälte wahrscheinlich das entsprechende Diphenylensulfid XII, R = S. In diesem Falle traten Spuren von XI auf, wenn das Reduktionsprodukt mit Zinn(II)-chlorid und Salzsäure weiterreduziert wurde. Die katalytische Reduktion ergab in Dioxan mit Platin oder Raney-Nickel in guter Ausbeute das *4,4',6,6'-Tetramino-2,2'-ditolyl* (XIII), setzte man im ersten Falle etwas Triäthylamin zu oder verwandte man im letzteren Falle Raney-Nickel allein ohne Wasserstoff, so entstanden zunächst Zwischenprodukte, die bei der weiteren Reduktion mit Zinn(II)-chlorid und Salzsäure XIII lieferten, wobei im letzteren Falle wieder Spuren von XI auftraten. XIII entsteht auch bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure und gibt ein Tetrabenzoylderivat, was für seine Konstitution beweisend ist.

Nachdem es auf diese Weise nicht gelungen war, ein Diaminodimethyl-phenazon herzustellen, wurde VI zu einem Dinitroprodukt nitriert und dieses zu der entsprechenden Diaminoverbindung reduziert.

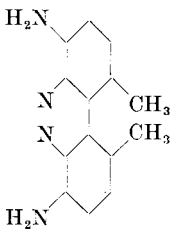
Bei der Darstellung von VI nach Wittig und Stichnoth[17]) durch kathodische Reduktion von 6,6′-Dinitro-2,2′-ditolyl in *äthylalkoholischer* Lösung wurde in geringer Menge (~ 2%) eine in Äthylalkohol schwer lösliche Verbindung erhalten, die auf Grund der Analyse, der Molekulargewichtsbestimmung und der Eigenschaften die Azoxyverbindung XIV ist. Bei der Verwendung von *Methanol*



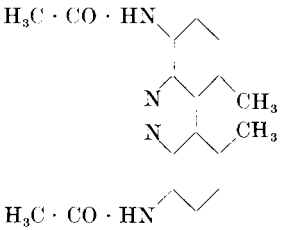
XIV



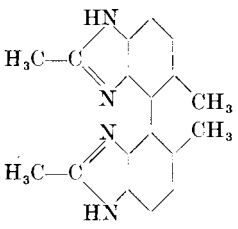
XV



XVI



XVII



XVIII

als Lösungsmittel bildet sich eigenartigerweise XIV in mehr als der zehnfachen Menge. XIV fällt infolge seiner Schwerlöslichkeit aus der Reaktionslösung aus und wird auch bei längeren Reaktionszeiten nicht mehr weiterreduziert, es ist demnach kein Zwischenprodukt bei der Bildung von VI.

Nitriert man VI mit einem Gemisch von konz. Schwefelsäure und rauchender Salpetersäure bei $+20^0$ bis $+25^0$, so erhält man ein Dinitroderivat vom Schmp. 254^0, das sich mit Platin und Wasserstoff ganz glatt zu der entsprechenden Diaminoverbindung vom Schmp. 178—179^0 reduzieren läßt. Es kann auf diesem Wege entweder das *1,8-* (XVI) oder das *3,6-Diamino-4,5-dimethyl-phenazon* (XV) entstanden sein[18]). Daß ein Diaminophenazon vorliegt, ergibt sich aus dem Verhalten der Substanz gegen Mineralsäure, da bei steigendem Zusatz von Salzsäure zu der alkoholischen Lösung die Farbe von Orangerot über Bordeauxrot, Tiefblau, Olivgrün nach Gelb

[17]) Siehe Anm. 11.

[18]) Wenn man das unsymmetrische 1,6-Diaminoderivat als unwahrscheinlich außer acht läßt.

sich ändert, eine typische Erscheinung bei Diaminophenazonen, die reversibel ist[19]). Außerdem entstehen bei der Acetylierung und Benzoylierung Diacylderivate, die gelb gefärbt sind und sich in konz. Salzsäure mit roter Farbe lösen, ein Beweis dafür, daß diese Diacylderivate noch einen Chromophor, nämlich die Azogruppierung, enthalten. Es ist an sich denkbar, aber sehr unwahrscheinlich, daß das 2,7-Diamino-4,5-dimethylphenazon (XI) vorliegt. XI, das aus XV in minimalen Mengen erhalten wurde, gibt jedoch andere Farbänderungen beim Zusatz von Salzsäure, die Farbe geht in diesem Falle von Orangerot über Olivgrün und Bordeauxrot in Gelb über. XI verhält sich in dieser Hinsicht ganz analog dem 2,7-Diamino-3,6-dimethyl-phenazon und dem 2,7-Diamino-phenazon selbst, die Methylgruppen und ihre Stellung sind für diese Farbänderungen nicht entscheidend. Damit scheidet XI aus.

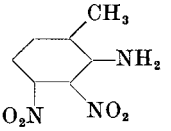
Ob XV oder XVI vorliegt, läßt sich durch die katalytische Hydrierung entscheiden. Hydriert man das N,N'-Diacetylderivat der Diaminoverbindung in Eisessig mit Platin und Wasserstoff bei Zimmertemperatur und 3 atü, so entsteht neben dem Triacetyl-Derivat einer Dihydroverbindung eine Substanz von der Zusammensetzung $C_{18}H_{18}N_4$, die dieselbe Zahl von Kohlenstoff- und Stickstoffatomen wie das Ausgangsmaterial, aber keinen Sauerstoff mehr enthält. Diese Substanz ist unlöslich in Wasser, aber spielend in verd. Essigsäure löslich, sie muß also eine Base von beachtlicher Stärke sein. Für diese Verbindung ist auf Grund der Analyse und der basischen Eigenschaften nur die Formulierung als doppeltes Benzimidazol möglich, das sich aber, wie man leicht sieht, nur von einem Diaminophenazon, in dem die Stickstoffatome paarweise benachbart sind, und damit von XVI ableiten kann. Sie ist demnach das *2,5,2',5'-Tetramethyl-4,4'-bis-imidazolyl* (XVIII). Damit ist für die Diaminoverbindung die Formel XVI bewiesen, bei der Nitrierung von VI treten die beiden Nitrogruppen in 1,8-Stellung ein.

Hydriert man XVI in Eisessig mit Platin und Wasserstoff bei Zimmertemperatur und 3 atü, so bleibt die Substanz praktisch unverändert, in Essigsäureanhydrid oder Eisessig-Essigsäureanhydrid entsteht unter denselben Bedingungen das Triacetyl-Derivat der Dihydroverbindung, das bei längerer Hydrierung nicht weiter reduziert wird und bei der Verseifung mit alkoholischer Natronlauge leicht in XVII übergeht[20]). Das Triacetyl-Derivat läßt sich mit Essig-

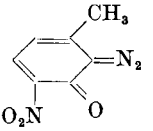
[19]) Die tiefe Farbe der Basen selbst und ihrer einsäurigen bzw. zweisäurigen Salze steht im Zusammenhang mit einer Reihe von Mesomerie- und Isomeriemöglichkeiten bei diesen Stoffen, deren Diskussion hier zu weit führen würde.

[20]) Es wird wohl dabei die Dihydroverbindung entstehen, die aber bei der Aufarbeitung an der Luft wieder in XVII übergeht.

säureanhydrid nicht in eine Tetracetyl-Verbindung überführen. Dieser Befund kann wohl nur durch eine räumliche Behinderung gedeutet werden, da Hydrazoverbindungen sonst Diacetylderivate liefern, und ist dann eine weitere Stütze für die 1,8-Stellung der Aminogruppen. Daß nur bei dem N,N'-Diacetylderivat von XVI



XIX



XX

eine Sprengung der N—N-Bindung bei der Hydrierung in Eisessig unter Bildung von XVIII eintritt, dürfte damit zusammenhängen, daß bei XVI selbst durch die Salzbildung mit der Essigsäure die Azo- bzw. Hydrazogruppierung stabilisiert wird. Damit stimmt überein, daß bei der Hydrierung des 1,8-Dinitro-4,5-dimethylphenazons, bei dem eine Salzbildung zunächst nicht stattfinden kann, in Eisessig unter den gleichen Bedingungen Ringsprengung und Bildung von XVIII eintritt.

Es wurde auch versucht, XVI bzw. dessen Reduktionsprodukte synthetisch aufzubauen, jedoch ohne Erfolg. Ausgangsprodukt war das *3,4-Dinitro-o-toluidin* (XIX), das sich mit Nitrosylschwefelsäure glatt diazotieren ließ. Bei dem Versuch, dieses Diazoniumsalz mit Jodwasserstoffsäure in das *3,4-Dinitro-2-jodtoluol* überzuführen, wurde jedoch eine halogenfreie Substanz erhalten, die auf Grund der Analyse und ihrer Eigenschaften das *3-Methyl-6-nitro-1-chinon-2-diazid* (XX) ist und deren Bildung unter Abspaltung einer Nitrogruppe nichts Außergewöhnliches ist[21]). Nebenbei entsteht in geringer Menge unter Austausch einer Nitrogruppe gegen Jod und unter Ersatz der Diazoniumgruppe durch Wasserstoff *3-Jod-4-nitrotoluol*. Führt man eine normale Sandmeyersche Reaktion mit Kupfer(I)-chlorid durch, so erhält man einen Austausch der Diazoniumgruppe und einer Nitrogruppe durch Halogen unter Bildung von *2,3-Dichlor-4-nitro-toluol*. Nur durch die Diazotierung in Alkohol mit einem Überschuß von Nitrit in Gegenwart von Kupfer(I)-chlorid bei 70° nach G. T. Morgan und T. Glover[22]), wobei das Diazoniumsalz in statu nascendi mit Kupfer(I)-chlorid umgesetzt wird, läßt sich eine Eliminierung der 3-ständigen Nitrogruppe, die die anomalen Reaktionen verursacht, vermeiden und

[21]) Siehe K. Holzach, Die aromatischen Diazoverbindungen, Sammlung chem. u. chem.-techn. Vorträge. Neue Folge, Heft 48, S. 84 und 92.

[22]) J. chem. Soc. [London] **119**, 1702 (1921).

das *3,4-Dinitro-2-chlortoluol* erhalten. Alle Versuche jedoch, dieses nach Ullmann zu dem 5,5',6,6'-Tetranitro-2,2'-ditolyl umzusetzen, schlugen fehl.

Optische Aktivierung des 1,8-Diamino-4,5-dimethylphenazons (XVI)

Für die Spaltung von XVI in optische Antipoden wurden folgende optisch aktive Säuren herangezogen: (+)-d-Weinsäure, α-Brom-[(+)-campher]-π- und -β-sulfonsäure und [(+)-Campher]-β-sulfonsäure. Salze ließen sich herstellen durch Zugabe von wäßrigen Lösungen des Ammoniumsalzes der α-Brom-[(+)-campher]-π-sulfonsäure bzw. des Natriumsalzes der [(+)-Campher]-β-sulfonsäure zu der Lösung von XVI in n/10-Salzsäure, wobei sich im ersten Falle XVI und Säure im Verhältnis 1:1, im zweiten Falle im Verhältnis 1:3 vereinigten. Diese Salze sind in Methanol mit intensiv dunkelblauer Farbe löslich[23]), so daß es nicht möglich war, die Lösungen auf ihren Drehwert zu untersuchen. Nur die aus den Salzen mit Sodalösung in Freiheit gesetzte Base XVI ließ sich in verd. Methanollösung gerade noch polarimetrisch messen, vorausgesetzt, daß bei der Darstellung der Salze von ganz reinem XVI ausgegangen worden war. Da das Bromcamphersulfonat besser kristallisierte, wurde dieses Salz für die optische Spaltung verwendet. Da es sich herausgestellt hatte, daß die aus den Salzen isolierte Base kaum mehr optisch zu messen war[24]), wenn die Salze umkristallisiert worden waren, blieb für die optische Spaltung nur folgendes Verfahren übrig. Man wählt die Konzentration der beiden Komponenten so, daß nach dem Zusammengeben der wäßrigen Lösungen ungefähr ein Drittel des Salzes auskristallisiert. Durch Abkühlen auf 0° wird ungefähr ein weiteres Drittel des Salzes zur Kristallisation gebracht, das verworfen wird. Zerlegt man das erste Drittel des auskristallisierten Salzes und das noch in der Mutterlauge befindliche letzte Drittel, so erhält man daraus optisch aktives XVI mit folgenden Drehungen:

1. Drittel: $[\alpha]_D^{22} = +\ 55^0 \pm 2^0$ (c = 0,2 in Methanol)
3. Drittel: $[\alpha]_D^{23} = -\ 40^0 \pm 3^0$ (c = 0,2 in Methanol)

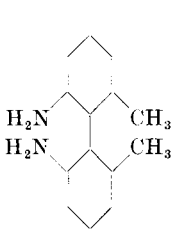
Die optisch aktiven Basen lassen sich durch Lösen in Methanol bei Zimmertemperatur und Tiefkühlen umkristallisieren, jedoch

[23]) Die Farbe von Lösungen in abs. Dioxan ist stark temperaturabhängig, was darauf beruhen kann, daß bei verschiedenen Temperaturen verschiedene Salze stabil sind bzw. der Zustand des Farbsalzes bei niederer Temperatur der einen, bei höherer Temperatur einer anderen mesomeren Grenzformel näher kommt.

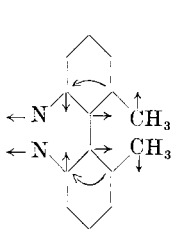
[24]) XVI und seine Salze sind offenbar empfindlich gegen Luftsauerstoff, der sehr stark färbende Oxydationsprodukte erzeugt.

läßt sich dadurch nur die Farbe der Base und damit die polarimetrische Messung, nicht aber der Drehwert selbst verbessern. Es ist bei diesem Verfahren nicht zu erwarten, daß die optische Spaltung vollständig ist, doch ist dies für unsere Problemstellung unwesentlich.

Das Resultat zeigt jedenfalls einwandfrei, daß es möglich ist, derartige deformierte Moleküle wie XVI, dessen Konstitution als Phenazonderivat sicher ist, in Spiegelbildisomeren zu erhalten. Es konnten dabei beide optisch aktiven Formen isoliert werden, deren spezifische Drehungen gegenüber den von Newman untersuchten Verbindungen ungefähr den zwanzigfachen Wert erreichen. Doch kann dies lediglich darauf beruhen, daß XVI gefärbt (orange bis rot) ist und wir deshalb mit der bei der Messung verwendeten Wellenlänge schon näher an einer Absorptionsbande liegen, die die optische Drehung beeinflußt. Die Stabilität unserer optischen Isomeren ist jedoch ebenso gering wie die der Newmanschen; erhitzt man Lösungen von optisch aktivem XVI in Methanol 1 Stunde lang auf 60°, so ist vollständige Racemisierung eingetreten[25]). Das ist auffallend, wenn man bedenkt, daß eine analoge Substanz aus der Reihe der Diphenyl-isomeren, das *2,2'-Diamino-6,6'-dimethyldiphenyl* (XXI) sich nur sehr schwer racemisiert[26]). Offenbar gibt



XXI



XXII

es bei solchen deformierten Molekülen Deformations- bzw. Kippschwingungen (z. B. im Sinne der eingezeichneten Pfeile bei XXII), die es ermöglichen, daß die die Molekülverkeilung bedingenden Substituenten aneinander vorbeigleiten, und so zu einer leichten Racemisierung führen.

W. Schlenk und E. Bergmann[27]) haben vor 25 Jahren eine Reihe von Isomeriefällen bei aromatischen Verbindungen mit mehreren Ringsystemen beschrieben, die sie darauf zurückführten,

[25]) Kinetische Messungen sind nicht möglich, da die Methanollösungen in verhältnismäßig kurzer Zeit polarimetrische Messungen nicht mehr zulassen.

[26]) Die Aktivierungsenergie der Racemisierung beträgt nach G. B. Kistiakowsky u. W. R. Smith, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1043 (1936), 45,1 Cal/Mol.

[27]) Liebigs Ann. Chem. **463**, 1ff. (1928).

daß die einzelnen Ringsysteme gegeneinander geneigt sind. Wenn sich diese Isomeriefälle auch als irrtümlich erwiesen haben, so zeigt das von uns untersuchte Beispiel doch, daß es unter bestimmten Bedingungen eine derartige Ringneigung gibt, deren Ursachen jedoch räumlicher Natur sind.

Den Farbwerken Bayer, Herrn Prof. Dr. O. Bayer, sind wir für die Überlassung einer Reihe von Chemikalien zu Dank verpflichtet, dem „Fonds der Chemie" dankt der eine von uns (B.) für ein Stipendium.

Beschreibung der Versuche

4,4',6,6'-Tetranitro-2,2'-ditolyl (X)

In eine Schmelze von 50 g 3,5-Dinitro-o-chlortoluol (IX)[28]) werden unter Rühren bei 205—215° innerhalb von $1^1/_2$ Stunden 50 g aktiviertes[29]) Naturkupfer C eingetragen. Die Schmelze wird dabei immer dickflüssiger und zum Schluß so zäh, daß sie nicht mehr zu rühren ist. Man hält dann noch 2 Stunden auf 220—230°, kocht nach dem Erkalten fünfmal mit je 250 ccm Benzol aus und dampft die vereinigten Benzolauszüge ein. 21,5 g (52% d. Th.) Tetranitroditolyl, die aus Aceton unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert werden und dann hellgelbe Kristalle vom Schmp. 198° bilden.

$C_{14}H_{10}O_8N_4$ (362,3) Ber. N 15,47 Gef. N 15,83

Reduktion von X

a) Katalytische Hydrierung mit Platin in Dioxan

Eine Lösung von 3 g X in 100 ccm reinem abs. Dioxan wird mit 0,3 g Platinoxyd nach Adams und Wasserstoff bei Normaldruck und Zimmertemperatur hydriert. Die orangerote Lösung wird filtriert und i. V. eingedampft. Der rötlich braune Rückstand (2 g = 100% d. Th., ber. auf XIII) zeigt die Farbreaktionen des *2,7-Diamino-4,5-dimethylphenazons* (XI), die alkoholische Lösung gibt bei Zusatz von Salzsäure folgende Farbänderungen: Zwischen p_H 7 und 6 rötlichbraun bis olivgrün, zwischen p_H 6 und 5 olivgrün bis bordeauxrot, in noch stärker saurem Medium wird die Lösung gelb. Die Farbreaktionen sind reversibel und treten bei dem aus Methanol umkristallisierten Produkt, das in farblosen Prismen vom Schmp. 249° kristallisiert und das *4,4',6,6'-Tetra-amino-2,2'-ditolyl* (XIII) darstellt, nicht mehr ein.

$C_{14}H_{18}N_4$ (242,3) Ber. N 23,12 Gef. N 23,41

Benzoylderivat. 0,09 g XIII und 0,2 ccm Benzoylchlorid in 30 ccm Benzol gelöst und mit 15 ccm n-Natronlauge geschüttelt. Abgeschiedene Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Aceton umkristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 322—323°. In Pyridin analog.

$C_{42}H_{34}O_4N_4$ (658,7) Ber. N 8,51 Gef. N 8,46

[28]) Nach F. Ullmann u. S. N. Sané, Ber. dtch. chem. Ges. **44**, 3735 (1912).
[29]) Nach E. Kleiderer u. R. Adams, J. Amer. chem. Soc. **55**, 4219 (1933).

b) Die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel und Wasserstoff in reinem abs. Dioxan bei 40—60° und 3 atü ergibt 88% an XIII.

c) Reduktion mit Zinn und Salzsäure

3 g X werden nacheinander mit 10 ccm Dioxan, 25 ccm Salzsäure und 10 g Zinn versetzt. Nachdem die Reaktion beendet ist, erhitzt man noch 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad, macht dann alkalisch, filtriert und kocht den Filterrückstand erschöpfend mit Alkohol aus. Der Rückstand der vereinigten alkoholischen Auszüge wird zunächst bei 170° und 12 mm und dann bei 200° und 12 mm sublimiert. Man erhält so als zweite Fraktion 0,5 g XIII (25% d. Th.) vom Schmp. 243—244°.

d) Reduktion mit Natriumamalgam

Man löst 4 g X in einem Gemisch von 40 ccm Dioxan und 200 ccm Methanol, gibt zu dieser Lösung innerhalb von 2 Stunden in kleinen Anteilen 510 g 2,8-proc. Natriumamalgam und erhitzt noch $^1/_2$ Stunde auf dem siedenden Wasserbad. Dabei entsteht ein dunkelbraunes Pulver, das mit der Flüssigkeit vom Quecksilber abgegossen und dann abfiltriert wird. Man erwärmt dieses mit einer Lösung von 4 g Zinn(II)-chlorid in 14 ccm konz. Salzsäure 1 Stunde auf 40°, macht dann alkalisch, filtriert und kocht den Filterrückstand erschöpfend mit Alkohol aus. Der Rückstand aus den alkoholischen Auszügen schmilzt zunächst bei 245—250°, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol beginnt die Substanz von 250° an sich langsam zu zersetzen, ist aber bis 400° noch nicht geschmolzen. Das Produkt ist leicht löslich in Alkohol und verd. Salzsäure und ist vermutlich das *2,7-Diamino-4,5-dimethyl-carbazol* (XII, X = NH).

$C_{14}H_{15}N_3$ (225,3) Ber. N 18,65 Gef. N 18,31

e) Reduktion mit Natriumsulfid bei 60°

40 g Natriumsulfid in 35 ccm Wasser werden nach und nach unter Schütteln zu einer Lösung von 4 g X in 100 ccm Tetrahydrofurfurylalkohol gegeben, wobei die Temperatur auf 50—60° ansteigt. Man erhitzt noch 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad, fällt die dunkelrote Lösung mit der siebenfachen Menge Wasser und reinigt das abgeschiedene Produkt durch Lösen in verd. Salzsäure, Kochen der Lösung mit Aktivkohle und Fällen mit Natronlauge. Die Substanz schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 242° und enthält keinen Schwefel, es liegt sehr wahrscheinlich das *2,7-Diamino-4,5-dimethyl-diphenylenoxyd* (XII, X = O) vor.

$C_{14}H_{14}ON_2$ (226,3) Ber. N 12,38 Gef. N 12,36

f) Reduktion mit Natriumsulfid bei +5°

80 g Natriumsulfid in 70 ccm Wasser gibt man tropfenweise zu einer auf +5° gehaltenen Lösung von 8 g X in 120 ccm Tetrahydrofurfurylalkohol und läßt 3 Tage bei dieser Temperatur stehen, wobei langsam Ammoniak entweicht. Man verdünnt dann die blutrote Lösung mit der zehnfachen Menge Wasser, filtriert das langsam sich abscheidende Produkt (A) nach eintägigem Stehen ab und dampft das Filtrat nach dem Ansäuern mit Salzsäure ein. Der Rückstand (B) wird in Methanol aufgenommen, die Lösung filtriert und mit Natronlauge gefällt. Der Niederschlag wird durch Umfällen wie unter e) gereinigt und dann aus Dioxan umkristallisiert. Hellbraunes, schwefelhaltiges Pulver, das sich ab 250° zersetzt, ohne zu schmelzen, und wahrscheinlich das *2,7-Diamino-4,5-dimethyl-diphenylensulfid* (XII, X = S) ist.

$C_{14}H_{14}N_2S$ (242,3) Ber. N 11,56 Gef. N 11,06

A, das sehr leicht in verd. Salzsäure löslich ist, ergibt bei der weiteren Reduktion mit Zinn(II)-chlorid und Salzsäure bei Zimmertemperatur ein Produkt, das die Farbreaktionen von XI zeigt, aus dem aber XI nicht isoliert werden konnte.

Elektrolytische Reduktion von 6,6'-Dinitro-2,2'-ditolyl

Bei der kathodischen Reduktion von 20 g 6,6'-Dinitro-2,2'-ditolyl nach den Angaben von G. Wittig und O. Stichnoth[30]) fällt eine geringe Menge (0,3 bis 0,4 g) eines in Äthylalkohol und konz. Salzsäure schwer löslichen Produktes aus, dessen Menge auf das 10- bis 15-fache anwächst, wenn man als Lösungsmittel Methanol verwendet. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol bildet diese Azoxyverbindung (XIV) farblose Blättchen vom Schmp. 279—280°.

$C_{28}H_{24}O_5N_4$ (496,5)	Ber.	C 67,73	H 4,87	N 11,29
	Gef.	» 67,91	» 4,81	» 11,21

Mol.-Gew. nach Rast in Campher 444.

1,8-Dinitro-4,5-dimethyl-phenazon

10 g VI in 20 ccm konz. Schwefelsäure werden unter Kühlung und Rühren tropfenweise mit einer Mischung von 13,4 ccm konz. Salpetersäure p. a. (d = 1,48 bis 1,50) und 20 ccm konz. Schwefelsäure in dem Maße versetzt, daß die Reaktionstemperatur zwischen 20 und 25° bleibt. Nach 15 Min. gießt man auf Eis, saugt das abgeschiedene orangerote Reaktionsprodukt (9 g = 63% d. Th.) ab, wäscht mit Wasser und dann mit Aceton und kristallisiert aus Cyclohexanon unter Zusatz von Aktivkohle um. Hellgelbe Nadeln (aus Butylacetat hellgelbe Prismen) vom Schmp. 254° (Zers. ab 248°, Erhitzungsgeschwindigkeit 6—8°/Min.), die in konz. Salzsäure löslich sind.

$C_{14}H_{10}O_4N_4$ (298,3) Ber. N 18,79 Gef. N 19,00

Die Ausbeute hängt sehr vom Reinheitsgrad der Salpetersäure ab.

1,8-Diamino-4,5-dimethyl-phenazon (XVI)

Eine Lösung von 4,5 g 1,8-Dinitro-4,5-dimethyl-phenazon in 500 ccm reinem abs. Dioxan wird mit 0,6 g Platinoxyd[31]) bei 20° und 3 atü Wasserstoff geschüttelt. Nach Beendigung der Hydrierung, was nach ungefähr 1 Stunde der Fall ist, wird das Platin sofort von der orangeroten Lösung abfiltriert und diese anschließend i. V. eingedampft. Der hellrote Rückstand (3,4 g = 95% d. Th.) muß unverzüglich aus reinem abs. Methanol umkristallisiert werden. Man erhält so rote kompakte Kristalle, aus wäßrigem Äthylalkohol orange, verfilzte Nadeln vom Schmp. 178—179°.

$C_{14}H_{14}N_4$ (238,3)	Ber.	C 70,56	H 5,92	N 23,51
	Gef.	» 70,48	» 5,90	» 23,70

Sehr schwer löslich in Ligroin, schwer löslich in Äther und Benzol, löslich in Alkohol und Dioxan.

Nur bei genauer Einhaltung obiger Darstellungsvorschrift erhält man ein für polarimetrische Messungen brauchbares Präparat.

---

[30]) Siehe Anm. 11.

[31]) Nach W. F. Bruce, J. Amer. chem. Soc. **58**, 687 (1936).

N,N'-Diacetylderivat (XVII). Aus XVI und Essigsäureanhydrid bei 100° in üblicher Weise. Aus Methanol goldgelbe Nadeln vom Schmp. 221° (74% d. Th.).

$C_{18}H_{18}O_2N_4$ (322,4) Ber. N 17,38 Gef. N 17,63

N,N'Dibenzoylderivat. Eine Lösung von 0,1 g XVI und 0,2 ccm Benzoylchlorid in 30 ccm Äther wird mit 20 ccm n-Natronlauge geschüttelt. Das ausfallende Reaktionsprodukt (0,15 g = 80% d. Th.) ist bereits rein und kristallisiert aus Butylacetat in orangen Nadeln vom Schmp. 269°.

$C_{28}H_{22}O_2N_4$ (446,5) Ber. N 12,55 Gef. N 12,69

Acetyl- und Benzoylderivat lösen sich in konz. Salzsäure mit kirschroter Farbe, die sich beim Verdünnen nicht ändert. Bei längerem Stehen geht die rote Farbe in blaugrün über (Entacylierung!).

Katalytische Hydrierung von XVI

Eine Lösung von 1 g XVI in 100 ccm frisch dest. Essigsäureanhydrid wird mit 0,3 g Platinoxyd 3 Stunden bei 3 atü Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme ist bereits nach 15 Min. beendet. Man filtriert den Platinkatalysator mit den ausgefallenen Kristallen ab, löst diese in reinem abs. Dioxan, dampft die Lösung ein und kristallisiert den Rückstand (1,5 g = 98% d. Th.) aus Methanol um. Das *9,N,N'-Triacetyl-1,8-diamino-4,5-dimethyl-9,10-dihydrophenazon* schmilzt bei 275° (ab 250° langsame Zersetzung), die farblosen Kristalle enthalten Kristallmethanol, das sie aber schon beim Liegen an der Luft abgeben.

$C_{20}H_{22}O_3N_4$ (366,4)	Ber.	C 65,55	H 6,05	N 15,29
	Gef.	» 65,53	» 6,05	» 15,14

Versetzt man die farblose Lösung in Methanol mit verd. Natronlauge, so färbt sie sich gelb und es scheiden sich gelbe Kristalle vom Schmp. 213—214° ab; die Mischprobe mit XVII schmilzt bei 216—217°.

Weder durch Erhitzen mit Eisessig-Essigsäureanhydrid noch mit Essigsäureanhydrid allein auf 100° läßt sich ein 9,10,N,N'-Tetraacetylderivat erhalten.

Hydriert man XVI in Eisessig-Essigsäureanhydrid unter den gleichen Bedingungen, so erhält man ebenfalls die obige Triacetyl-Verbindung. Führt man die Hydrierung jedoch in Eisessig durch, so erhält man bei der Aufarbeitung ein verunreinigtes Ausgangsmaterial zurück. Den gleichen Erfolg hatte die Hydrierung in Methanol unter Zusatz von etwas Salzsäure, doch wird die zunächst tiefblaue Lösung farblos (Dihydroverbindung!) und färbt sich erst beim Aufarheiten wieder tiefblau. Dieselben Erscheinungen beobachtet man bei der Reduktion mit Zinkstaub in siedender verd. Schwefelsäure.

2,5,2',5'-Tetramethyl-4,4'-bis-imidazolyl (XVIII)

a) Eine Lösung von 1 g XVII in 125 ccm reinem Eisessig wird mit 0,4 g Platinoxyd 2 Stunden bei 3 atü Wasserstoff und Zimmertemperatur geschüttelt. Die nun farblose Lösung wird filtriert, i. V. auf 5 ccm eingeengt und mit 5 ccm Wasser versetzt, wobei 0,5 g Triacetyl-Verbindung als weißes Kristallpulver vom Schmp. 273—274° ausfallen, die abfiltriert werden. Im Filtrat, in dem sich kein Ammoniak nachweisen läßt, wird mit Ammoniak ein Brei von farblosen Kristallen gefällt, die abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet werden. Ausbeute 0,3 g = 33% d. Th. Man löst die Substanz in verd. Essigsäure, erwärmt die Lösung mit Aktivkohle, filtriert und fällt mit Ammoniak. Die so

erhaltene Verbindung zersetzt sich langsam ab 250° und ist bei 400° noch nicht geschmolzen, bei raschem Erhitzen einer Probe über freier Flamme tritt jedoch Schmelzen ein.

$C_{16}H_{18}N_4$ (290,4)	Ber.	C 74,45	H 6,25	N 19,30
	Gef.	» 74,91	» 6,66	» 19,52

b) Eine Lösung von 0,5 g 1,8-Dinitro-4,5-dimethylphenazon in 200 ccm Eisessig wird mit 0,2 g Platinoxyd 8 Stunden bei 3 atü Wasserstoff und Zimmertemperatur geschüttelt. Man filtriert, engt das Filtrat auf 1 ccm ein, macht mit verd. Natronlauge alkalisch (kein Geruch nach Ammoniak!) und erhält so 0,45 g XVIII (92% d. Th.).

Umsetzung des 3,4-Dinitro-toluol-2-diazonium-sulfats mit Jodwasserstoffsäure

Man trägt $^1/_{10}$ Mol *3,4-Dinitro-o-toluidin* (XIX) in konz. Schwefelsäure, die die ber. Menge Nitrosylschwefelsäure enthält[32]), bei +20° ein und gießt diese Lösung auf Eis. Zu der kalten hellgelben Diazoniumsalzlösung läßt man unter Rühren eine Lösung von 25 g Kaliumjodid in 75 ccm Wasser tropfen. Unter Aufschäumen (schwach braun gefärbte Gase!) färbt sich die Flüssigkeit dunkelbraunrot und später schwarzgrün und es scheidet sich ein dunkelrotbraunes Öl ab, das noch während der Reaktion fest wird. Nach 36-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur filtriert man das *3-Methyl-6-nitro-1-chinon-2-diazid* (XX) ab, wäscht mit Wasser, trocknet und befreit durch Ausschütteln mit Äther von anhaftendem Jod (8 g = 45% d. Th.). Aus Benzol rostbraune flache Nadeln vom Schmp. 128—129°.

$C_7H_5N_3O_3$ (179,1)	Ber.	C 46,93	H 2,81	N 23,46
	Gef.	» 46,82	» 2,92	» 23,23

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Eisessig und heißem Benzol, schwer dagegen in Äther und kaltem Benzol, sie verpufft heftig, wenn sie mit einer Flamme in Berührung kommt oder zu rasch erhitzt wird.

Der jodhaltige, dunkelrote Ätherauszug wird mit Natriumbisulfitlösung geschüttelt, mit Wasser gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und verdampft, der Rückstand mehrmals aus Methanol umkristallisiert und anschließend durch Sublimation bei 90° und 12 mm gereinigt. Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 97°, die Halogen enthalten und *4-Nitro-3-jod-toluol* (Schmp. 95—97°)[33]) sind.

$C_7H_6O_2NJ$ (263,0)	Ber. N 5,33	Gef. N 5,51

Umsetzung des 3,4-Dinitro-toluol-2-diazoniumsulfats mit Kupfer(I)-chlorid in salzsaurer Lösung

Die Diazoniumsalzlösung aus $^1/_{10}$ Mol 3,4-Dinitro-o-toluidin (s. vorhergehender Versuch) wird bei +5° langsam mit einer Lösung von 15 g Kupfer(I)-chlorid in 150 ccm konz. Salzsäure versetzt. Die Reaktion kommt erst nach 48-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur richtig in Gang und ist dann nach 2 Stunden beendet. Das abgeschiedene Reaktionsprodukt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet (16 g = 78%) und bei 85° und 12 mm fraktioniert sublimiert, wobei in der Hauptsache zitronengelbe Nadeln vom Schmp. 43—45° erhalten

[32]) Dargestellt nach H. E. Fierz-David u. L. Blangey, Farbenchemie, 5. Aufl., Wien 1943, Seite 236 (unter 2,4-Dinitranilin).

[33]) L. A. Elson, C. S. Gibson u. J. D. A. Johnson, J. chem. Soc. [London] **1929**, 2740.

werden. Diese Substanz enthält Halogen und schmilzt nach wiederholtem Sublimieren bei 48—49°. Sie ist identisch mit dem *4-Nitro-2,3-dichlor-toluol* vom Schmp. 51°[34]), wie durch Überführung in das entsprechende Amin[35]) und dessen Acetylderivat bewiesen wurde.

3,4-Dinitro-2-chlortoluol wurde nach G. T. Morgan und T. Glover[36]) durch Umsetzung einer mit Kupfer(I)-chlorid und Salzsäure versetzten alkoholischen Lösung mit Natriumnitrit dargestellt. Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes wurde folgendermaßen abgeändert: Die beim Eindampfen der alkoholischen Lösung zurückbleibende braune Kristallmasse wird auf Ton abgepreßt und die nun farblose kristalline Substanz der fraktionierten Sublimation unterworfen, wobei bei 70° und 12 mm zunächst ein farbloses Öl (halogenhaltig!) und dann bei 140° und 12 mm farblose Nadeln vom Schmp. 80—81° erhalten werden. Nach 2-maligem Umkristallisieren schmilzt das Dinitro-chlortoluol bei 85—86°, Ausbeute 12% d. Th.

Versuche zur Darstellung des 5,5',6,6'-Tetranitro-2,2'-ditolyls

a) In 2 g Dinitro-chlortoluol werden bei 200° langsam 2 g aktiviertes Kupferpulver eingerührt, die Schmelze wird dann 6 Stunden auf 200° gehalten. Aus dem Reaktionsprodukt lassen sich durch Sublimation bei 150° und 12 mm 1,8 g Ausgangsmaterial zurückgewinnen, der Rückstand ergibt beim Auskochen mit Benzol oder Aceton nur Spuren organischer Substanz.

b) Reaktionstemperatur 215—220°, 2 Stunden. 0,5 g Ausgangsmaterial, Rest verkohlt.

c) Reaktionstemperatur 230°, 8 Stunden. Substanz völlig verkohlt.

XVI-[(+)-campher]-β-sulfonat

0,2 g XVI werden in 25,2 ccm n/10-Salzsäure gelöst und heiß mit einer wäßrigen Lösung von 0,64 g [(+)-campher]-β-sulfonsaurem Natrium versetzt. Die nach 24-stündigem Stehen der Lösung bei 0° ausgefallenen Kristalle werden aus abs. Dioxan umkristallisiert und bilden hellrotviolette hygroskopische Blättchen, die nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 80° blauviolett sind und keinen Schmp. mehr besitzen.

$C_{44}H_{62}O_{12}N_4S_3$ (935,2) Ber. N 5,99 Gef. N 6,17

Löst man das Salz in heißem abs. Dioxan, so ist die Lösung rotgelb gefärbt, kühlt man rasch ab, so wird sie blauviolett. Bei längerem Stehen bei Zimmertemperatur schlägt die Farbe in ein mißfarbenes Rot um. Diese Farbreaktion ist reversibel.

XVI-α-brom[(+)-campher]-π-sulfonat

0,2 g XVI werden in 25,2 ccm n/10-Salzsäure gelöst und bei 100° mit einer wäßrigen Lösung von 0,28 g α-brom-[(+)-campher]-π-sulfonsaurem Ammonium versetzt. Man läßt die Lösung erkalten und 24 Stunden bei 0° stehen, wobei sich rotviolette Blättchen abscheiden, die abfiltriert werden. Sie schmelzen bei 155—156°, nachdem sie einen Tag im Hochvakuum bei 80° getrocknet worden sind. Versetzt man die Mutterlauge mit überschüssigem α-brom-[(+)-campher]-π-sulfonsaurem Ammonium, so fallen nur noch geringe Mengen des Salzes von XVI

[34]) J. R. Cohen u. H. D. Dakin, J. chem. Soc. [London] **79**, 1128 (1901).
[35]) I. G. Farbenindustrie-AG., DRP. 479492; Chem. Zbl. **1929**, I, 3149 (EP. 294078.)
[36]) Siehe Anm. 22.

mit einem Schmp. von 153—154° aus. Der Schmp. ist kein Kriterium für die Reinheit, da die Kristalle hygroskopisch sind. Kristallisiert man das Salz aus abs. Dioxan um, so schmilzt es bei 192—193°.

$C_{24}H_{29}O_4N_4BrS$ (549,5)	Ber.	N 10,20	Br 14,54
	Gef.	» 10,28	» 14,88

Das Salz löst sich mit blauvioletter Farbe in Aceton, Alkohol, Dioxan und Butylacetat, in Äther ist es schwer löslich.

Löst man das Salz in Methanol und gibt zu dieser Lösung tropfenweise eine 5-proc. Sodalösung, so scheidet sich XVI unverändert mit dem Schmp. 178 bis 179° ab.

Optische Spaltung von XVI

5 g (0,021 Mol) XVI werden in 750 ccm n/10-Salzsäure gelöst und bei 100° mit einer wäßrigen Lösung von 4,5 g (0,0137 Mol) α-brom[(+)-campher]-sulfonsaurem Ammonium versetzt. Die beim Abkühlen auf Zimmertemperatur ausfallenden Kristalle werden abfiltriert und in Methanollösung durch tropfenweise Zugabe von 5-proc. Sodalösung zersetzt: ~ 1,1 g XVI (B 1). Das Filtrat läßt man 24 Stunden im Kühlschrank stehen, filtriert die abgeschiedenen Kristalle ab und zersetzt das in der Mutterlauge verbliebene Salz durch langsames Eintropfen dieser Mutterlauge in 5-proc. Sodalösung: ~ 1,5 g XVI (B 2). B 1 und B 2 werden 2-mal aus Methanol umkristallisiert, indem man bei Zimmertemperatur löst und die Lösung auf —78° abkühlt.

Ergebnis aus 3 Versuchen, optische Drehung im 0,5-dm-Rohr gemessen, angewandte Substanz jeweils in reinem Methanol zu 10 ccm gelöst:

	B 1	B 2
1. Versuch:		
	0,0203 g: $\alpha_D^{24} = +0{,}05°$	0,0198 g: $\alpha_D^{25} = -0{,}03°$
	$[\alpha]_D^{24} = +49°$	$[\alpha]_D^{25} = -30°$
2. Versuch:		
	0,0204 g: $\alpha_D^{22} = +0{,}053° \pm 0{,}008$[37])	0,0202 g: $\alpha_D^{23} = -0{,}039° \pm 0{,}009$[37])
	$[\alpha]_D^{22} = +52° \pm 8°$	$[\alpha]_D^{23} = -39° \pm 9°$
3. Versuch:		
	0,0202 g: $\alpha_D^{22} = +0{,}056° \pm 0{,}002$[37])	0,0208 g: $\alpha_D^{23} = -0{,}042° \pm 0{,}003$[37])
	$[\alpha]_D^{22} = +55° \pm 2°$	$[\alpha]_D^{23} = -40° \pm 3°$

Racemisierung. 0,0255 g (+)- bzw. 0,0201 g (—)-XVI werden in Methanol zu je 10 ccm gelöst und die Lösungen 1 Stunde auf 60° erhitzt. In beiden Fällen ist $\alpha_D^{23} = 0{,}00°$.

[37]) Mittelwert aus ungefähr 15 Messungen.

Über mehrfach in α-Stellung halogenierte Thioäther

Von *Horst Böhme* und *Heinz-Joachim Gran*

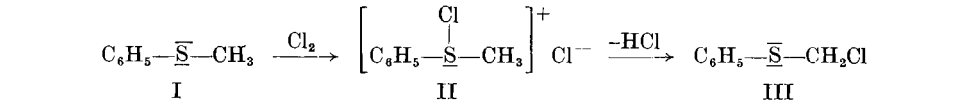
(Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn)

(Eingegangen am 15. April 1953)

Thioäther, die am Schwefel eine Methyl- oder Methylen-Gruppe gebunden haben, bilden mit äquimolaren Mengen Chlor kristallisierte Anlagerungsprodukte, die unter Abspaltung von Chlorwasserstoff in α-halogenierte Thioäther übergehen[1]). An Stelle von elementarem Chlor kann man auch chlorabgebende Stoffe wie Sulfurylchlorid, Thionylchlorid u. a. verwenden[2]). Arbeitet man mit Sulfurylchlorid, so entsteht Schwefeldioxyd als Nebenprodukt, während bei Anwendung von Thionylchlorid je ein halbes Mol Schwefeldioxyd und elementarer Schwefel zu isolieren sind[3]). Die Verwendung von Thionylchlorid und Sulfurylchlorid bzw. von Sulfurylchlorid und Dischwefel-dichlorid als chlorabgebende Agentien haben kürzlich auch W. E. Truce, G. H. Birum und E. T. Mc.Bee[4]) bzw. H. Richtzenhain und B. Alfredsson[5]) beschrieben.

Mit überschüssigem Chlor wurden aromatische Sulfide bereits von Th. Zincke und W. Frohneberg[6]) umgesetzt, die beim Einleiten von Chlor in eine Lösung von Methyl-p-tolyl-sulfid in Eisessig Trichlormethyl-p-tolyl-sulfid erhielten. Dieser Befund veranlaßte uns, die Umsetzung von Thioäthern mit zwei und drei Molen Chlor zu untersuchen, um auf diesem Wege zu zwei- bzw. dreifach in α-Stellung halogenierten Thioäthern zu gelangen[2]).

Die ersten Versuche wurden mit Thioanisol (I) durchgeführt, das, wie wir früher gezeigt haben[1]), bei der Umsetzung mit einem Mol Halogen bei tiefer Temperatur und im indifferenten Lösungsmittel über das isolierbare Additionsprodukt (II) in Chlormethylphenyl-sulfid (III) übergeht.



I II III

[1]) H. Böhme, H. Fischer u. R. Frank, Liebigs Ann. Chem. **563**, 54 (1949); H. Böhme u. H.-J. Gran, Liebigs Ann. Chem. **577**, 68 (1952).

[2]) H. Böhme, DB-Patent 875651 vom 8. 12. 1951.

[3]) Vielleicht tritt als Zwischenprodukt Schwefelmonoxyd auf, von dem bekannt ist, daß es sich unter Bildung von Schwefeldioxyd und Schwefel disproportioniert. P. W. Schenk, Z. anorg. allg. Chem. **211**, 150 (1933).

[4]) J. Amer. chem. Soc. **74**, 3594 (1952).

[5]) Chem. Ber. **86**, 142 (1953).

[6]) Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 845 (1910).

Wurde Chlormethyl-phenyl-sulfid anschließend bei —20° mit einer Lösung von einem Mol Chlor in Tetrachlorkohlenstoff versetzt, so war die Abscheidung eines Additionsproduktes nicht zu beobachten. Beim Erwärmen des Gemisches auf Zimmertemperatur war aber die Abgabe von Chlorwasserstoff wahrzunehmen; wurde anschließend fraktioniert, so ließ sich Dichlormethyl-phenyl-sulfid (IV) isolieren. Die gleiche Verbindung kann man auch aus Thioanisol durch Umsetzung mit zwei Molen Chlor gewinnen; an Stelle von elementarem Chlor kann ferner die äquivalente Menge chlorabgebender Stoffe wie Sulfurylchlorid verwendet werden. Dichlormethyl-phenyl-sulfid liefert bei der Hydrolyse je ein Mol Thiophenol und Ameisensäure, sowie zwei Mole Chlorwasserstoff; durch Oxydation mit Phthalmonopersäure[7]) gelang die Überführung in das kristallisierte Dichlormethyl-phenyl-sulfon, das bereits von R. Otto[8]) durch Umsetzung von Phenylsulfon-essigsäure mit Chlor dargestellt wurde.

Auch das dritte Wasserstoffatom der Methylgruppe des Thioanisols läßt sich durch Chlor substituieren, wobei man sowohl von Dichlormethyl-phenyl-sulfid ausgehen kann, wie auch vom Thioanisol. Trichlormethyl-phenyl-sulfid (V) bildet Kristalle vom Schmp. 36° und Sdp. 123—125°/14; mit Wasser reagiert es unter Bildung von je einem Mol Thiophenol und Kohlensäure, sowie drei Molen Chlorwasserstoff. Durch Oxydation mit Phthalmonopersäure ließ sich das kristalline Trichlormethyl-phenyl-sulfon gewinnen.

Es ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, daß G. Sanna[9]) Trichlormethyl-phenyl-sulfid neben anderen Stoffen bei der Umsetzung von Perchlormethylmercaptan mit Phenyl-magnesium-bromid dargestellt haben will, das als ein zwischen 100 und 115° siedendes Öl beschrieben wird. Da aber Thianisol bereits bei 187—188° siedet, muß es sich hierbei um ein anderes Produkt handeln. Zum Beweis führt Sanna lediglich die Werte von C-, H-, S- und Cl-Bestimmungen an, wobei ihm bei den theoretischen Werte auch Rechenfehler unterlaufen sind. Auch Triehlormethyl-phenyl-sulfon will Sanna durch Umsetzung von Trichlormethan-sulfochlorid und Phenyl-magnesium-bromid gewonnen haben und gibt den Schmp. 121° an. Da unser Sulfon bei 87° schmilzt, muß es sich auch hier um verschiedene Stoffe handeln. Diese Angaben von Sanna müssen gleichfalls mit Vorsicht gewertet werden, da er seine Schlüsse lediglich auf die Ergebnisse von C-, H-, S- und Cl-Bestimmungen aufbaut und ihm auch hier wieder Rechenfehler unterlaufen sind. Um alle Zweifel auszuschalten, haben wir außer den genannten Elementen auch Sauerstoff direkt bestimmen lassen und hier gleichfalls gute Übereinstimmung mit den berechneten Werten gefunden. Beide Präparate von Sanna dürften somit andere Produkte sein, als dieser Autor glaubt.

Im Anschluß haben wir die Umsetzung rein alipathischer Thioäther untersucht. Aus Chlormethyl-methyl-sulfid[1]) erhielten wir mit

[7]) H. Böhme, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 379 (1937).
[8]) J. prakt. Chem. [2] **40**, 540 (1889).
[9]) Gazz. chim. ital. **72**, 305 (1942).

einem Mol Chlor Dichlormethyl-methyl-sulfid (VI)[10]), das bei der Hydrolyse in je ein Mol Methylmercaptan und Ameisensäure, sowie zwei Mole Chlorwasserstoff zerfiel; durch Oxydation mit Phthalmonopersäure ließ sich das zugehörige kristallisierte Sulfon gewinnen. Einen weiteren Beweis für die angenommene Konstitution erbrachte die Umsetzung mit Äthylmercaptan, die zu Methylthio-bis-äthylthio-methan (VII) führte, das sich durch Oxydation mit Phthalmonopersäure in das kristallisierte und früher bereits auf anderem Wege dargestellte[11]) Methylsulfon-bis-äthylsulfon-methan überführen ließ.

$C_6H_5—S—CHCl_2$	$C_6H_5—S—CCl_3$	$CH_3—S—CHCl_2$
IV	V	VI
$CH_3—S—CH(SC_2H_5)_2$	$CH_3—S—CCl_3$	$CH_3—S—CCl_2—CO_2CH_3$
VII	VIII	IX

Durch Umsetzung von Dichlormethyl-methyl-sulfid mit einem weiteren Mol Chlor wurde ferner Trichlormethyl-methyl-sulfid (VIII) gewonnen[10]), das bei der Hydrolyse in je ein Mol Methylmercaptan und Kohlensäure, sowie drei Mole Chlorwasserstoff zerfällt und mit Phthalmonopersäure wieder ein kristallisiertes Sulfon liefert.

Als letztes Beispiel eines zweifach in α-Stellung chlorierten Thioäthers sei schließlich der durch Einwirkung von zwei Molen Chlor auf Methylthio-glykolsäure-methylester erhaltene Methylmercapto-dichlor-essigsäure-methylester (IX) erwähnt, der bei der Hydrolyse unter Bildung von je einem Mol Methylmercaptan Oxalsäure und Methanol sowie zwei Molen Chlorwasserstoff zerfällt.

Beschreibung der Versuche

Chlormethyl-methyl-sulfid

1. Zu einer Lösung von 12,4 g Dimethyl-sulfid[12]) in 20 ccm CCl_4 wurde bei —20° unter Rühren eine Lösung von 27 g Sulfurylchlorid in 50 ccm CCl_4 innerhalb von 30 Min. zugetropft. Nach Entfernen der Kältemischung war

[10]) Diese Substanz wurde neben anderen mehrfach in α-Stellung chlorierten Thioäthern von uns im DBP 875651 vom 8. 12. 1951 beschrieben. Sie wurde kürzlich auch von W. E. Truce, G. H. Birum u. E. T. McBee, l. c. [4]), sowie von H. Richtzenhain u. B. Alfredsson, l. c. [5]) auf ähnliche Weise dargestellt.

[11]) H. Böhme u. R. Marx, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1674 (1941).

[12]) H. Böhme u. W. Krause, Chem. Ber. **82**, 429 (1949).

lebhafte Gasentwicklung zu beobachten, die schließlich durch Erwärmen auf 50—60° beendet wurde. Anschließend wurde das Lösungsmittel über eine Widmer-Kolonne abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Sdp. 110°, Ausbeute 12,5 g (65% d. Th.).

C_2H_5ClS (96,6) Ber. Cl 36,71 S 33,19
Gef. » 36,78 » 33,44

Hydrolyse. 1,4678 g Substanz wurden mit 20 ccm Wasser 10 Min. geschüttelt und ausgeäthert. Der Äther wurde 3-mal mit je 10 ccm Wasser gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen zu 100 ccm aufgefüllt. In aliquoten Teilen wurde Chlorwasserstoff acidimetrisch und Formaldehyd nach der Oxim-Methode[13]) bestimmt.

Ber. 15,2 ccm 1n-KOH bzw. 7,6 ccm 1n-KOH
Gef. 15,0 ccm » bzw. 7,5 ccm »

2. 6,2 g Dimethyl-sulfid[12]) wurden bei —20° unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß mit 11,9 g Thionylchlorid versetzt und zur Beendigung der Umsetzung anschließend noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsgefäß war hierbei über einen Rückflußkühler mit einem Péligot-Rohr verbunden, das 30-proc. Natronlauge enthielt. Zum Schluß wurde noch $^1/_2$ Stunde trockner Stickstoff durchgeleitet und das Reaktionsgemisch anschließend über eine Widmer-Kolonne destilliert. Es wurden 5,0 g (52% d. Th.) Chlormethyl-methyl-sulfid vom Sdp. 109—110° erhalten. Der bei der Destillation hinterbliebene, gelb gefärbte Rückstand bestand im wesentlichen aus Schwefel, Schmp. 118—119° (aus Chloroform), Ausbeute 1,3 g (81% d. Th.). Der Inhalt des Péligot-Rohres wurde im Meßkolben zu 500 ccm aufgefüllt und in aliquoten Teilen jodometrisch Schwefeldioxyd sowie Chlorionen nach Volhard bestimmt.

Ber. 1000 ccm 0,1n-J bzw. 1000 ccm 0,1n-$AgNO_2$
Gef. 1077 ccm » bzw. 1094 ccm »

Hydrolyse. 0,1357 g Substanz wurden mit 20 ccm Wasser 10 Min. geschüttelt und ausgeäthert, der Äther 3-mal mit je 10 ccm Wasser gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen zu 100 ccm aufgefüllt. In aliquoten Teilen wurde HCl acidimetrisch und Formaldehyd nach der Sulfit-Methode bestimmt.

Ber. 14,1 ccm 0,1n-KOH bzw. 7,0 ccm 0,1n-HCl
Gef. 13,9 ccm » bzw. 6,9 ccm »

α-Chlor-dibenzyl-sulfid

Die Lösung von 21,5 g Dibenzyl-sulfid in 100 ccm CCl_4 wurde bei Zimmertemp. unter Rühren mit einer Lösung von 15 g Sulfurylchlorid in 20 ccm CCl_4 versetzt, wobei lebhafte Gasentwicklung zu beobachten war. Anschließend wurde im Wasserbad von etwa 60° bis zur Beendigung der Gasentwicklung erhitzt und das Lösungsmittel über eine Kolonne abdestilliert. Es hinterblieb ein orange gefärbter Rückstand, der beim Destillieren i. V. Zersetzungserscheinungen zeigte. Ausbeute 19,5 g (79% d. Th.).

Hydrolyse. 7,7959 g der nicht dest. Substanz wurden mit 50 ccm Wasser unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten ausgeäthert. Der Äther wurde

[13]) W. Krause, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland **90**, 218 (1951).

3-mal mit je 10 ccm Wasser gewaschen, die vereinigten wäßrigen Lösungen zu 100 ccm aufgefüllt und HCl acidimetrisch bestimmt.

Ber. 31,3 ccm 1n-KOH Gef. 29,3 ccm

Die ätherische Lösung wurde mit 40-proc. Natriumbisulfit-Lösung geschüttelt, die abgeschiedenen Kristalle durch Zusatz von Wasser gelöst, die abgetrennte wäßrige Phase mit Sodalösung versetzt und wieder ausgeäthert, über $CaCl_2$ getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wurde mit Hydrazin-sulfat in Benzalazin[14]) überführt, Schmp. 92—93°, Ausbeute 0,87 g (27% d. Th.).

Die von der wäßrigen Phase abgetrennte erste Ätherlösung wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet, eingedunstet und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. 3,5 g (67% d. Th.) Benzaldehyd-dibenzyl-mercaptal[15]), Schmp. 62—63°.

Sulfon. 2 g des nicht dest. Sulfids wurden mit einer Lösung von 12,8 g Phthalmonopersäure[7]) in 240 ccm Äther 2 Tage stehengelassen, der Äther abdestilliert und der Rückstand mit heißem Chloroform ausgezogen. Nach Abdunsten des Chloroforms wurde der hinterbleibende Kristallbrei aus 80-proc. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 122°, wie Literatur[1]).

$C_{14}H_{13}O_2ClS$ (280,8)	Ber. C 59,89	H 4,67
	Gef. » 60,16	» 4,89

Dichlormethyl-phenyl-sulfid

8 g Chlormethyl-phenyl-sulfid[1]) in 50 ccm CCl_4 wurden bei —20° unter Rühren mit 3,5 g Chlor in 50 ccm CCl_4 versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde auf Zimmertemp. erwärmt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand über eine Widmer-Kolonne fraktioniert. Sdp. 117—118°/15. Ausbeute 4,3 g (44% d. Th.).

$C_7H_6Cl_2S$ (193,1)	Ber. C 43,54	H 3,13	Cl 36,73	S 16,60
	Gef. » 43,41	» 3,11	» 36,90	» 16,64

Hydrolyse. 0,1813 g Sulfid wurden mit 50 ccm Wasser unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten ausgeäthert. Der Äther wurde mit Wasser gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen zu 100 ccm aufgefüllt. Ameisensäure und HCl wurden acidimetrisch gegen Phenolphthalein, Chlorionen nach Volhard titriert. Die ätherische Lösung wurde eingedunstet und Thiophenol mit 0,1n-Jod zum Disulfid oxydiert.

Ber. 28,2 ccm 0,1n-KOH bzw. 18,8 ccm 0,1n-$AgNO_3$ bzw. 9,4 ccm 0,1n-J
Gef. 27,5 ccm » bzw. 18,8 ccm » bzw. 10,2 ccm »

Sulfon. Aus 2,3 g Sulfid mit 6,5 g Phthalmonopersäure 2,4 g (90% d. Th.). Schmp. 56° (aus Methanol)[8]).

$C_7H_6O_2Cl_2S$ (225,1)	Ber. C 37,35	H 2,69	Cl 31,50	S 14,24
	Gef. » 37,29	» 3,03	» 32,18	» 14,01

2. 12,5 Thioanisol in 50 ccm CCl_4 wurden bei Zimmertemp. unter Rühren mit 30 g Sulfurylchlorid in 70 ccm CCl_4 versetzt. Nach Beendigung der

[14]) Th. Curtius u. R. Jay, J. prakt. Chem. [II] **39**, 44 (1889).
[15]) E. Fromm u. E. Junius, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 1111 (1895).

Gasentwicklung wurde noch 1 Stunde auf 60° erwärmt und dann über eine Widmer-Kolonne fraktioniert. Sdp. 116—117°/15. Ausbeute 16 g (83% d. Th.).

$C_7H_6Cl_2S$ (193,1)	Ber.	C 43,54	H 3,13	Cl 36,73	S 16,60
	Gef.	» 44,30	» 3,53	» 37,11	» 16,08

Hydrolyse. 0,1697 g Sulfid wurden mit 50 ccm Wasser unter Rückfluß erhitzt; im übrigen wurde wie oben verfahren.

Ber. 26,4 ccm 0,1 n-KOH bzw. 17,6 ccm 0,1 n-$AgNO_3$
Gef. 25,9 ccm » bzw. 17,9 ccm »

Sulfon. 5 g Sulfid wurden in 50 ccm Eisessig gelöst und unter Kühlung mit 6 g 30-proc. Wasserstoffperoxyd versetzt. Nach 24 Stunden wurde mit Wasser verdünnt und auf dem Wasserbad bis zum Verschwinden des Essigsäuregeruches eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 55°, im Mischschmp. mit dem oben beschriebenen Sulfon keine Depression. Ausbeute 4,3 g (74% d. Th.).

Trichlormethyl-phenyl-sulfid

1. 6,5 g Dichlormethyl-phenyl-sulfid in 50 ccm CCl_4 wurden bei —20° unter Rühren mit 2,5 g Chlor in 50 ccm CCl_4 versetzt. Anschließend wurde bis zum Nachlassen der Gasentwicklung auf 60—70° erwärmt und das Lösungsmittel über eine Kolonne abdestilliert. Der Rückstand wurde zunächst fraktioniert, erstarrte sodann und wurde aus Petroläther umkristallisiert. Sdp. 123—125°/14, Schmp. 36°, Ausbeute 5,0 g (65% d. Th.).

$C_7H_5Cl_3S$ (227,5)	Ber.	C 36,95	H 2,22	Cl 46,75	S 14,09
	Gef.	» 36,94	» 2,31	» 46,77	» 13,94

Hydrolyse. 0,1748 g Sulfid. Behandlung wie mehrfach beschrieben.

Ber. 23,1 ccm 0,1 n-KOH bzw. 23,1 ccm 0,1 n-$AgNO_3$
Gef. 22,9 ccm » bzw. 22,3 ccm »

Sulfon. Aus 1,2 g Sulfid und 8,0 g Phthalmonopersäure in Äther 1,2 g (88% d. Th.). Schmp. 87° (aus Äthanol).

$C_7H_5O_2Cl_3S$ (259,5)	Ber.	C 32,39	H 1,94	Cl 40,98	S 12,35	O 12,33
	Gef.	» 32,32	» 1,88	» 41,22	» 12,46	» 12,10

2. 12,4 g Thioanisol in 25 ccm CCl_4 wurden bei Zimmertemp. unter Rühren mit einer Lösung von 22,0 g Chlor in 190 ccm CCl_4 versetzt. Anschließend wurde 1 Stunde im Wasserbad bis zur Beendigung der Gasentwicklung erhitzt und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Sdp. 123—125°/15, Schmp. 36°, im Mischschmp. mit dem nach 1. dargestellten Präparat keine Depression. Ausbeute 20,0 g (88% d. Th.).

Dichlormethyl-methyl-sulfid

9,0 g Chlormethyl-methyl-sulfid in 20 ccm CCl_4 wurden bei —20° unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß mit 7,0 g Chlor in 60 ccm CCl_4 versetzt. Die ausgeschiedenen, farblosen Kristalle wurden bei —20° abgesaugt, mit gekühltem CCl_4 gewaschen und in einen mit $CaCl_2$-Rohr versehenen Kolben

bei Zimmertemp. stehengelassen. Innerhalb von 10 Min. trat unter HCl-Entwicklung Verflüssigung ein. Nach kurzem Trocknen über $CaCl_2$ wurde über eine Widmer-Kolonne fraktioniert. Sdp. 48—49°/15, Ausbeute 7,1 g (57% d. Th.).

$C_2H_4Cl_2S$ (131,0)	Ber.	C 18,33	H 3,08	Cl 54,12	S 24,47
	Gef.	» 16,92	» 2,95	» 53,85	» 24,05

Hydrolyse. 0,2617 g Substanz wurden mit 50 ccm Wasser unter Rückfluß 1 Stunde erhitzt und das gebildete Methylmercaptan durch N_2 in vorgelegte 0,1 n-Jod-Lösung getrieben. Dann wurden enstandene Säure und Chlorionen titriert.

Ber.	59,9 ccm 0,1 n-KOH	bzw. 40,0 ccm 0,1 n-$AgNO_3$	bzw. 20,0 ccm 0,1 nJ
Gef.	58,9 ccm »	bzw. 39,0 ccm »	bzw. 20,1 ccm »

Sulfon. Aus 2,0 g Sulfid und 8,5 g Phthalmonopersäure in Äther. 1,5 g (61% d. Th.) Schmp. 71° (aus 80-proc. Alkohol)[10]).

$C_2H_4O_2Cl_2S$ (163,0)	Ber.	C 14,73	H 2,47	Cl 43,50	S 19,67
	Gef.	» 14,76	» 2,49	» 42,93	» 19,46

Methylthio-bis-äthylthio-methan (VII)

Zu einer Lösung von 3,5 g Natrium in 65 ccm abs. Alkohol wurden 9,5 g Äthylmercaptan gegeben und dann unter Eiskühlung in Anteilen 10 g Dichlormethyl-methyl-sulfid, wobei unter Wärmeentwicklung Abscheidung von Natriumchlorid eintrat. Anschließend wurde noch $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und dann der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und destilliert. Sdp. 104—105°/11. Ausbeute 9,5 g (68% d. Th.).

$C_6H_{14}S_3$ (182,4)	Ber.	C 39,52	H 7,74	S 52,74
	Gef.	» 37,76	» 7,37	» 53,68

Sulfon. Aus 1,5 g Sulfid und 12,2 g Phthalmonopersäure in Äther 1,8 g (77% d. Th.) Trisulfon, Schmp. 224—225° (aus 90-proc. Alkohol).[11])

$C_6H_{14}O_6S_3$ (278,4)	Ber.	C 25,89	H 5,08
	Gef.	» 25,55	» 4,97

0,3450 g des Trisulfons wurden in Wasser gelöst und mit 0,1 n-KOH gegen Phenolphthalein titriert.

Ber. 12,4 ccm Gef. 12,1 ccm

Trichlormethyl-methyl-sulfid

13,1 g Dichlormethyl-methyl-sulfid in 25 ccm CCl_4 wurden bei —20° unter Rühren mit 7,1 g Chlor in 70 ccm CCl_4 versetzt. Die klare, schwach gelbliche Lösung zeigte bei Zimmertemp. lebhafte Gasentwicklung, die nach 2 Stunden beendet war. Anschließend wurde fraktioniert. Sdp. 59—60°/13, Ausbeute 10 g (61% d. Th.).

$C_2H_3Cl_3S$ (165,5)	Ber.	C 14,52	H 1,83	Cl 64,28	S 19,35
	Gef.	» 14,90	» 1,76	» 64,13	» 19,82

Hydrolyse. 0,3652 g Substanz wurden mit 25 ccm Wasser 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Das entstandene Methylmercaptan wurde durch N_2 in

vorgelegte 0,1 n-Jod-Lösung getrieben und in der zurückbleibenden wäßrigen Phase HCl sowie Chlorionen titriert.

Ber. 66,2 ccm 0,1 n-KOH bzw. 66,2 ccm 0,1 n-$AgNO_3$ bzw. 22,1 ccm 0,1 n-J
Gef. 65,8 ccm » bzw. 65,7 ccm » bzw. 22,0 ccm »

Sulfon. Aus 2,0 g Sulfid mit 11,7 g Phthalmonopersäure in Äther 1,9 g (80% d. Th.). Schmp. 181° (aus Alkohol)[10]).

$C_2H_3O_2Cl_3S$ (197,5)	Ber.	C 12,16	H 1,53	Cl 53,87	S 16,24
	Gef.	» 12,32	» 1,52	» 53,71	» 16,14

Methylmercapto-dichlor-essigsäure-methylester

12,0 g S-Methyl-thioglykolsäure-methylester in 25 ccm CCl_4 wurden bei —20° unter Rühren mit 14,5 g Chlor in 200 ccm CCl_4 versetzt. Anschließend wurde 1 Stunde auf 60° erwärmt, sodann das Lösungsmittel abdestilliert und über eine Widmer-Kolonne fraktioniert. Sdp. 92°/12. Ausbeute 10 g (53% d. Th.).

$C_4H_6O_2Cl_2S$ (189,1)	Ber.	C 25,41	H 3,20	Cl 37,51	S 16,96
	Gef.	» 25,70	» 3,10	» 36,99	» 16,79

Hydrolyse. 0,1860 g Substanz wurden mit 30 ccm Wasser unter Rückfluß 45 Min. erhitzt und während dieser Zeit N_2 durchgeleitet. Das gebildete Methylmercaptan wurde in vorgelegter Jod-Lösung aufgefangen. Die wäßrige Lösung wurde mit 0,1 n-KOH titriert und zu 200 ccm aufgefüllt. In aliquoten Teilen wurden Chlorionen sowie Oxalsäure als Calciumoxalat bestimmt.

Ber. 39,4 ccm 0,1 n-KOH bzw. 19,7 ccm 0,1 n-$AgNO_3$ bzw. 9,8 ccm 0,1 n-J bzw. 143,7 mg $CaC_2O_4 \cdot H_2O$ bzw. 19,7 ccm 0,1 n-$KMnO_4$

Gef. 38,8 ccm 0,1 n-KOH bzw. 20,0 ccm 0,1 n-$AgNO_3$ bzw. 8,8 ccm 0,1 n-J bzw. 140,2 mg $CaC_2O_4 \cdot H_2O$ bzw. 20,0 ccm 0,1 n-$KMnO_4$

Über 3-β-Dimethylamino-cholestene[1])

Von *Alfred Bertho* und *Horst Baumgart*

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität München)

(Eingelaufen am 13. April 1953)

In der von dem einen von uns aufgestellten Konstitutionsformel des Kurchi-Alkaloids Conessin[2,3]) wird dessen einzige Doppelbindung in die 7-8-Stellung des Sterinskeletts gelegt, während sie

[1]) Diplomarbeit von Horst Baumgart, Universität München, März 1953.
[2]) A. Bertho, Liebigs Ann. Chem. **569**, 1 (1950).
[3]) A. Bertho, Liebigs Ann. Chem. **573**, 210 (1951).

vorgelegte 0,1 n-Jod-Lösung getrieben und in der zurückbleibenden wäßrigen Phase HCl sowie Chlorionen titriert.

Ber. 66,2 ccm 0,1 n-KOH bzw. 66,2 ccm 0,1 n-$AgNO_3$ bzw. 22,1 ccm 0,1 n-J
Gef. 65,8 ccm » bzw. 65,7 ccm » bzw. 22,0 ccm »

Sulfon. Aus 2,0 g Sulfid mit 11,7 g Phthalmonopersäure in Äther 1,9 g (80% d. Th.). Schmp. 181° (aus Alkohol)[10]).

$C_2H_3O_2Cl_3S$ (197,5)	Ber.	C 12,16	H 1,53	Cl 53,87	S 16,24
	Gef.	» 12,32	» 1,52	» 53,71	» 16,14

Methylmercapto-dichlor-essigsäure-methylester

12,0 g S-Methyl-thioglykolsäure-methylester in 25 ccm CCl_4 wurden bei —20° unter Rühren mit 14,5 g Chlor in 200 ccm CCl_4 versetzt. Anschließend wurde 1 Stunde auf 60° erwärmt, sodann das Lösungsmittel abdestilliert und über eine Widmer-Kolonne fraktioniert. Sdp. 92°/12. Ausbeute 10 g (53% d. Th.).

$C_4H_6O_2Cl_2S$ (189,1)	Ber.	C 25,41	H 3,20	Cl 37,51	S 16,96
	Gef.	» 25,70	» 3,10	» 36,99	» 16,79

Hydrolyse. 0,1860 g Substanz wurden mit 30 ccm Wasser unter Rückfluß 45 Min. erhitzt und während dieser Zeit N_2 durchgeleitet. Das gebildete Methylmercaptan wurde in vorgelegter Jod-Lösung aufgefangen. Die wäßrige Lösung wurde mit 0,1 n-KOH titriert und zu 200 ccm aufgefüllt. In aliquoten Teilen wurden Chlorionen sowie Oxalsäure als Calciumoxalat bestimmt.

Ber. 39,4 ccm 0,1 n-KOH bzw. 19,7 ccm 0,1 n-$AgNO_3$ bzw. 9,8 ccm 0,1 n-J bzw. 143,7 mg $CaC_2O_4 \cdot H_2O$ bzw. 19,7 ccm 0,1 n-$KMnO_4$

Gef. 38,8 ccm 0,1 n-KOH bzw. 20,0 ccm 0,1 n-$AgNO_3$ bzw. 8,8 ccm 0,1 n-J bzw. 140,2 mg $CaC_2O_4 \cdot H_2O$ bzw. 20,0 ccm 0,1 n-$KMnO_4$

Über 3-β-Dimethylamino-cholestene[1])

Von *Alfred Bertho* und *Horst Baumgart*

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität München)

(Eingelaufen am 13. April 1953)

In der von dem einen von uns aufgestellten Konstitutionsformel des Kurchi-Alkaloids Conessin[2,3]) wird dessen einzige Doppelbindung in die 7-8-Stellung des Sterinskeletts gelegt, während sie

[1]) Diplomarbeit von Horst Baumgart, Universität München, März 1953.
[2]) A. Bertho, Liebigs Ann. Chem. **569**, 1 (1950).
[3]) A. Bertho, Liebigs Ann. Chem. **573**, 210 (1951).

in der Teilformel von R. D. Haworth u. Mitarb.[4]) in 5-6-Stellung erscheint. 3-β-Dimethylamino-cholesten-7 und 3-β-Dimethylamino-cholesten-5 sind nach beiden Auffassungen insofern Modellsubstanzen für das Conessin, als sie bis auf ihre Cholesterinseitenkette, die im Alkaloid jedenfalls durch einen angegliederten Heterozyklus ersetzt ist, mit jenem übereinstimmen dürften. Mit Hilfe der Methode der molekularen Rotationsdifferenzen von D. H. R. Barton[5]) — hier unter Hinzuziehung des 3-β-Dimethylamino-cholestan[6]) — einerseits und andererseits aus dem Verhalten der beiden Basen insbesondere beim Hofmannschen Abbau sollte man zu brauchbaren Schlußfolgerungen bezüglich der Lage der Doppelbindung im Conessin kommen. Dies veranlaßte uns, 3-β-Dimethylamino-cholesten-7 herzustellen und dieses ebenso wie das kürzlich bekanntgewordene 3-β-Dimethylamino-cholesten-5[6]) in der angegebenen Richtung zu untersuchen. Eine eingehende Diskussion der dabei gewonnenen Ergebnisse im Hinblick auf die Lage der Doppelbindung des Conessins soll an anderer Stelle erfolgen; hier soll lediglich über das experimentelle Material berichtet werden.

Cholesteryl-3-phenylamin[7]) läßt sich u. a. durch Kochen des Toluolsulfosäureesters des Cholesterins mit Anilin erhalten. In gleicher Weise kann auch das Cholesteryl-3-benzylamin[8]) gewonnen werden. Der analoge Austausch mit absolutem oder benzolischem Dimethylamin in der Bombe bei 180° gelang aber in orientierenden Vorversuchen s. Z. nicht[9]). In dieser Hinsicht waren einige Zeit später D. G. Dodgson und R. D. Haworth[6]) erfolgreich, die Cholesterylchlorid mit methanolischem Dimethylamin und Dimethylamin-hydrojodid als Katalysator mit etwa 20-proc. Ausbeute in 3-β-Dimethylamino-cholesten-5 umsetzen konnten, das sich katalytisch zu 3-β-Dimethylamino-cholestan hydrieren ließ. Sie erwähnen in einer Fußnote, daß jener Körper mit besserer Ausbeute aus p-Toluolsulfocholesterin und Dimethylamin erhalten werden könnte, was, falls kein Katalysator vorhanden gewesen sein sollte, im Widerspruch zu obigen Befunden steht. Jedenfalls gelang es Dodgson und Haworth[6]) gleichzeitig, auf dem beschriebenen Weg 3-β-(2-Diäthylamino-äthylamino)-cholesten-5 zu erhalten, wobei sie Toluolsulfosäure als Katalysator benutzten. Dieser Katalysator hatte sich u. a. bei der Umätherung von

[4]) R. D. Haworth, J. McKenna, R. G. Powell u. G. H. Whitfield, Chem. and Ind. **1952**, 215.

[5]) Zusammenfassende Darstellung: Angew. Chem. **61**, 57 (1949).

[6]) D. G. Dodgson u. R. D. Haworth, J. chem. Soc. [London] **1952**, 67.

[7]) A. Müller u. E. Bátyka, Ber. deutsch. chem. Ges. **74**, 707 (1941).

[8]) H. McKennis jr., J. Amer. chem. Soc. **70**, 675 (1948).

[9]) loc. cit. [2]), S. 8.

i-Cholesteryl-methyläther mit n-Propanol zum Cholesteryl-n-propyläther bewährt[10]).

Zur Gewinnung des 3-β-Dimethylamino-cholesten-7 war daher der Weg über den Toluolsulfoester des Δ^7-Cholestenol-3-β (II) (γ-Cholestenol) recht aussichtsreich. γ-Cholestenol (I) selbst ist viel untersucht worden.

F. Schenck, K. Buchholz und O. Wiese[11]) hatten γ-Cholestenol zuerst durch Hydrierung von 7-Dehydrocholesterin gewonnen. Später hatten es O. Wintersteiner und M. Moore[12]) aus 3-β-Acetoxy-cholestanol-7-α (3-β-Acetoxy-cholestanol-7″β″) hergestellt. Um die Unstimmigkeiten in den Drehwerten zu bereinigen, hat W. Buser[13]) beide Wege nachgearbeitet. Ein von Ph. Plattner und Mitarb.[14]) als γ-Cholestenol beschriebenes Produkt hatte gänzlich abweichende Eigenschaften und erwies sich als nicht identisch mit dem echten. Schließlich konnte L. F. Fieser[15]) γ-Cholestenol aus Rohcholesterin isolieren.

Wir wählten für diesen vielumstrittenen Körper die Darstellungsweise von Wintersteiner und Moore[12]), die in folgenden Reaktionsschritten abläuft: Cholesterin — Acetylcholesterin[16,17]) — 7-Ketocholesteryl-acetat[18,19]) — 7-Ketocholestanyl-acetat[12,13]) — 7α-Oxycholestanyl-acetat[12,13]) — Δ^7-Cholestenyl-acetat[13]) — Δ^7-Cholestenol[13]).

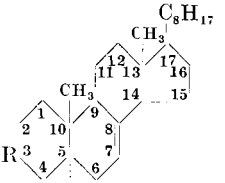
Das so dargestellte Δ^7-Cholestenol schmolz bei 123,5—124° und besaß einen spez. Drehwert von $[\alpha]_D^{18} = +4{,}7^0 \pm 0{,}5^0$. Seine Eigenschaften standen in sehr guter Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur, vor allem mit jenen von Wintersteiner und Moore[12]) und jenen von Fieser[15]); (loc. cit. [11]) Schmp. 122°, $[\alpha]_D = 0^0$; loc. cit. [12]) Schmp. 122—123°, $[\alpha]_D = +6{,}5^0$; loc. cit.[13]) Schmp. 120—122°, $[\alpha]_D = +1{,}6^0 \pm 2^0$; loc. cit. [15]), Schmp. 125—126°, $[\alpha]_D = +5{,}7^0$).

Der p-Toluolsulfosäureester des Δ^7-Cholestenol-3-β (II) ließ sich nach der für die Gewinnung des p-Toluolsulfocholesterins von K. Freudenberg und H. Heß[20]) gegebenen, etwas abgeänderten Vorschrift — es wurde ein Überschuß von p-Toluolsulfochlorid verwandt — leicht in nahezu quantitativer Ausbeute gewinnen.

---

[10]) H. McKennis jr., J. Amer. chem. Soc. **69**, 2565 (1947).
[11]) Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2696 (1936).
[12]) J. Amer. Soc. **65**, 1503, 1507 (1943).
[13]) Helv. chim. Acta **30**, 1385 (1947).
[14]) Ph. Plattner, H. Heusser, F. Troxler u. A. Segre, Helv. chim. Acta **31**, 852 (1948).
[15]) J. Amer. chem. Soc. **73**, 5007 (1951).
[16]) F. Reinitzer, Mh. Chem. **9**, 429 (1888).
[17]) Org. Synthesis II, 193.
[18]) A. Windaus, H. Lettré u. Fr. Schenck, Liebigs Ann. Chem. **520**, 98 (1935).
[19]) R. H. Cox u. E. Y. Spencer, Canad. J. Chem. **29**, 398 (1951).
[20]) Liebigs Ann. Chem. **448**, 128 (1926).

Als versucht wurde, das Δ^7-Cholestenyl-p-toluol-sulfonat mit abs. Dimethylamin im Überschuß und p-Toluolsulfosäure als Katalysator zur Umsetzung zu bringen, stellte sich heraus, daß die Reaktion ganz allgemein sehr viel leichter einsetzt als beim Toluolsulfocholesterin, ja, daß man im Gegensatz zu allen dieses betreffenden früheren einschlägigen Angaben bereits bei $3^1/_2$-stündiger Versuchsdauer und einer Temperatur von 130° die besten Ausbeuten, im vorliegenden Fall also an 3-β-Dimethylamino-cholesten-7 (III)



(I) R = OH
(II) R = $OSO_2C_7H_7$
(III) R = $N(CH_3)_2$
(IV) R = NC_5H_{10}

erzielt. Sie liegen um 70%. Die Reinigung erfolgte anfangs über das Hydrochlorid. Später wurde die freie Base direkt gewonnen. Mit Digitonin gibt sie keine Fällung. Ihr Jodmethylat läßt sich leicht auf dem üblichen Wege mit Methyljodid in Aceton in amorpher Form darstellen.

Auf dem gleichen Wege wurde auch das 3-β-Piperidyl-cholesten-7 (IV) gewonnen. Es gab ebenfalls keine Digitoninfällung.

Beim Übertragen der Reaktion auf das p-Toluolsulfocholesterin sind grundsätzliche Unterschiede nicht aufgetreten. Die Ausbeute an 3-β-Dimethylamino-cholesten-5 war aber unter gleichen Bedingungen erheblich schlechter (9,2%). Möglich ist es, daß man hier schärfere Bedingungen anwenden muß, wie es Dodgson und Haworth bei der Darstellung des 3-β-(2-Diäthylamino-äthylamino)-cholesten-5 tun[6]). Sie erhitzen 18 Stunden auf 145°.

Das erhaltene 3-β-Dimethylamino-cholesten-5 besaß den Schmp. 152,5—153° und einen Drehwert $[\alpha]_D^{21}$ von —32,7° ± 1°. (Lit. [6]): 151° und —31,5° ± 1°). Das Jodmethylat ließ sich leicht darstellen.

Als Nebenprodukte bei diesen Umsetzungen mit Aminen wurden Diene gefaßt. Sie ließen sich bei vorhergehender Abscheidung der Base als Hydrochlorid aus ätherischer Lösung isolieren oder fanden sich bei direkter Aufarbeitung der Base in der Mutterlauge und konnten durch fraktionierte Kristallisation gewonnen werden. Im Falle des 3-β-Dimethylaminocholesten-7 (III) fand sich ein Cholestadien mit dem scharfen Schmp. 68,5—69° und $[\alpha]_D^{19}$ von +18,5° ± 2°. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit einem Befund von L. C. King und B. M. Regan[21]), die beim Erhitzen von p-Toluolsulfo-cholesterin mit Pyridin

[21]) J. Amer. chem. Soc. **74**, 5617 (1952).

neben dem quartären 3-β-Pyridinium-cholesten-5-p-toluol-sulfonat das 3,5-Cholestadien isolieren konnten. Das erhaltene Dien müßte in unserem Falle voraussichtlich ein 2,7-Cholestadien sein. Der Beweis dafür steht jedoch noch aus. Anzunehmen ist aber, daß die neue Doppelbindung vorwiegend in 2,3-Stellung eintritt, da in analogen Fällen stets eine Abspaltung von 3 nach 2 und nicht von 3 nach 4 beobachtet worden ist[22]). Allerdings ist bisher noch kein Fall eines Cholestadiens bekannt, in dem kein konjugiertes System, wie hier durch den negativen Ausfall der Rosenheim- und Carr-Price-Reaktion[23]) bewiesen wird, vorhanden ist[24]). Bei der Umsetzung von p-Toluolsulfocholesterin mit Dimethylamin entstand als Nebenprodukt 3,5-Cholestadien.

Der Hofmannsche Abbau der quartären Base des 3-β-Dimethylamino-cholesten-7, der im Hinblick auf unsere Fragestellung besonders eingehend studiert wurde, erfolgte nicht wie bei der quartären Base des Conessins bereits bei der Temperatur des siedenden Wasserbades. Das erst bei 200° erhaltene Dien hatte einen scharfen Schmp. von 74—74,5° und ein $[\alpha]_D^{20}$ von —6° ± 2°. Für dieses Cholestadien gilt gleichfalls das oben Gesagte. Da sowohl die Rosenheim- als auch die Carr-Price-Reaktion negativ blieben und sich keine Depression des Schmelzpunktes mit dem als Nebenprodukt (s. o.) gewonnenen Dien feststellen ließ, sind beide trotz des unterschiedlichen Drehwerts im wesentlichen als identisch zu betrachten. Wahrscheinlich ist eine stark positiv drehende Verunreinigung in dem als Nebenprodukt erhaltenen Dien vorhanden.

Ähnliche Ergebnisse brachte der Hofmannsche Abbau des 3-β-Trimethyl-ammonium-cholestenyl-5-hydroxyds. Er ließ sich glatt bei 100° durchführen. Hier entstand in sehr reiner Form das schon bekannte 3,5-Cholestadien mit einem Schmp. von 82,5—83° und einem Drehwert $[\alpha]_D^{19}$ von —130° ± 3°.

Das gleiche 3,5-Cholestadien ließ sich als Nebenprodukt bei der Umsetzung von p-Toluolsulfo-cholesterin mit Dimethylamin und p-Toluolsulfonsäure als Katalysator im Einschlußrohr isolieren. Beide Substanzen gaben deutlich die Rosenheim- und auch die Carr-Price-Reaktion. Hier ist die Tendenz zur Ausbildung des konjugierten Systems die Triebkraft für ein Entstehen der zweiten Doppelbindung in 3,4-Stellung[24]).

Isomerisierung von 3-β-Dimethylamino-cholesten-7 (III). Bei dem Versuch durch Hydrierung von 3-β-Dimethylamino-cholesten-7 mit Pt/H_2 in Eisessig zum 3-β-Dimethylamino-cholestan zu gelangen, das von Dodgson und Haworth[6]) auf diesem Wege aus dem 3-β-Dimethylamino-cholesten-5 gewonnen wurde, stellten wir fest, daß praktisch kein Wasserstoff aufgenommen wurde, aber ein neuer Körper von gleicher Zusammensetzung entstanden war.

Vom γ-Cholestenol ist bekannt, daß es sich in Gegenwart von Pd/H_2 in saurer und neutraler Lösung bzw. von Pt/H_2 in saurer

[22]) S. L. u. M. Fieser, Natural products related to Phenanthrene, 1949, S. 246.
[23]) Bezüglich der neuen Interpretation der Carr-Price-Reaktion s. J. Brüggemann, W. Krauß u. J. Tiews, Chem. Ber. **85**, 315 (1952).
[24]) Siehe [22]), S. 252.

Lösung in $\Delta^{8(14)}$-Cholestenol (früher als α-Cholestenol bezeichnet) umlagert[11,25]), das jeder Hydrierung widersteht. Analoges mußte also auch bei dem 3-β-Dimethylamino-cholesten-7 geschehen sein, aus dem somit 3-β-Dimethylamino-cholesten-8,14 entstanden war.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir ergebenst für die Bereitstellung von Mitteln.

Beschreibung der Versuche

Δ^7-*Cholestenol* (I). Nach Wintersteiner und Moore[12]) bzw. Buser[13]) $[\alpha]_D^{18} = +4{,}8^0 \pm 1^0$. $[\alpha]_D^{17} = +4{,}7^0 \pm 0{,}5^0$. (Chloroform.)

Δ^7-*Cholestenyl-tosylat* (II)

3 g γ-Cholestenol vom Schmp. 123—124° wurden in der Wärme in 6 ccm trokkenem Pyridin gelöst und nach Zugabe von 4 g p-Toluolsulfochlorid 24 Stunden auf 30° gehalten. Dabei erstarrte der Kolbeninhalt. Um die Reaktion u. U. vollständig zu Ende zu führen, wurden dann nochmals 4 ccm Pyridin zugegeben, warm gelöst und noch 2 Stunden auf 30° gehalten. Der Kristallbrei wurde in Wasser gegossen und nach 1 Stunde das γ-Cholestenyl-tosylat abgesaugt. Es wurde nach dem Trocknen aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute 3,7 g = 88% d. Th. Schmp. 146—146,5°.

$C_{34}H_{52}O_3S$ (540,81) Ber. C 75,50 H 9,69
Gef. » 75,30 » 9,27

$[\alpha]_D^{18} = -3{,}15^0 \pm 0{,}5^0$ (Chloroform).

3-β-Dimethylamino-cholesten-7 (III)

In ein Einschmelzrohr wurden 2 g Δ^7-Cholestenyl-tosylat und 1,6 g p-Toluolsulfonsäure gegeben. Darauf wurden in das in einer Aceton-Kohlensäure-Kältemischung stehende Rohr etwa 12 ccm Dimethylamin (aus 20 g Chlorhydrat und 15 g KOH) hineindestilliert, wobei die Dimethylamin-Dämpfe zwecks Trocknung durch ein mit Natronkalk beschicktes U-Rohr geleitet wurden. Nach dem Zuschmelzen wurde das Rohr im Bombenofen $3^1/_2$ Stunden auf 130° gehalten. Es wurde geöffnet und das überschüssige Dimethylamin i. V. entfernt. Dann wurde in Äther und 2n-Natronlauge aufgenommen und die Lauge noch 2-mal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden 3-mal mit Wasser gewaschen und mit Pottasche getrocknet. Aus der ätherischen Lösung konnte mit gasförmigem Chlorwasserstoff das zunächst amorphe, nach längerem Einleiten jedoch kristallisierende Hydrochlorid von III erhalten werden. Es kann aus Methanol/Äther umkristallisiert werden. Schmp. 264—265°. Gelbfärbung und Zers.

$C_{29}H_{52}NCl \cdot H_2O$ (468,18) Ber. C 74,39 H 11,62
Gef. » 74,47 » 11,05

Das fein kristalline Hydrochlorid wurde mit 2n-Natronlauge und Äther geschüttelt. Die Base wird so innerhalb 1 Stunde in Freiheit gesetzt. Die ätherische Lösung wurde mit Pottasche getrocknet, der Äther abdestilliert und die freie Base aus Aceton umkristallisiert. Flache, große, geriefte Platten. Ausbeute 0,95 g = 62% d. Th. Schmp. 100—102°, nach Umkristallisation 103—104°.

[25]) H. E. Stavely u. G. N. Bollenback, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1600 (1943).

Direkte Gewinnung der Base. Der Inhalt des Bombenrohres wurde wie vorher in verd. Natronlauge und Äther aufgenommen. Die getrocknete ätherische Lösung wurde verdampft und der Rückstand aus Aceton kristallisiert. Ausbeute eines gleichen Ansatzes wie oben 1,1 g = 72% d. Th. Schmp. 99—101°.

$C_{29}H_{51}N$ (413,70) Ber. C 84,19 H 12,42
Gef. » 83,74, 83,77 » 12,14, 12,10

$[\alpha]_D^{19} = +17° \pm 0{,}5°$; $+17° \pm 1°$ (Chloroform).

Digitoninfällung. 10 mg 3-β-Dimethylamino-cholesten-7 wurden in 10 ccm abs. Alkohol gelöst und mit 10 ccm einer heißen 1-proc. Lösung von Digitonin in Alkohol versetzt. Dann wurden 2 ccm Wasser zugesetzt. Es trat keine Fällung auf.

Bei einer Probe mit γ-Cholestenol trat sofort bei Zugabe des Wassers ein amorpher, weißer Niederschlag auf.

Jodmethylat. 600 mg Base wurden mit 30 ccm Aceton und 0,6 ccm Methyljodid 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Schon nach 10 Min. begann das amorphe Jodmethylat auszufallen. Nach längerem Stehen wurde abgesaugt. Es ließ sich nur schlecht aus Alkohol kristallisieren. Ausbeute 670 mg = 83% d. Th. Schmp. 284—286° unter Gelbfärbung und Zers.

$C_{30}H_{54}NJ \cdot {}^1/_2\, H_2O$ (564,67) Ber. C 63,81 H 9,82
Gef. » 63,91 » 9,47

3-β-Piperidyl-cholesten-7 (IV)

0,5 g Δ^7-Cholestenyl-tosylat, 0,4 g p-Toluolsulfonsäure und 5 ccm getrocknetes Piperidin wurden $3^1/_2$ Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Stehen über Nacht wurde i. V. der größte Teil des Piperidins abdestilliert und der Rest in Äther und Sodalösung aufgenommen. Die vereinigten Ätherauszüge wurden 4-mal mit Wasser gewaschen, dann mit Pottasche getrocknet, verdampft und der Rückstand aus Aceton kristallisiert. Nach insgesamt 4-maligem Umkristallisieren wurde das 3-β-Piperidyl-cholesten-7 in feinen Nadeln vom Schmp. 103,5—104,5° erhalten.

$C_{32}H_{55}N$ (453,77) Ber. C 84,70 H 12,22
Gef. » 85,07 » 12,03

$[\alpha]_D^{18} = +19° \pm 2°$. (Chloroform)

Die Digitoninfällung war negativ.

3-β-Dimethylamino-cholesten-5[6])

5 g Δ^5-Cholestenyl-tosylat, 4 g p-Toluolsulfonsäure und etwa 6 ccm Dimethylamin wurden im Einschmelzrohr $3^1/_2$ Stunden auf 130° erhitzt. Nachdem i. V. das Dimethylamin entfernt worden war, wurde in Äther und 2n-Natronlauge aufgenommen. Aus der getrockneten ätherischen Lösung wurde mit gasförmigem Chlorwasserstoff das amorphe Hydrochlorid erhalten. Es wurde abgesaugt, wobei sich im Filtrat nach Abdestillieren des Äthers ein dickes, gelbes Öl fand. Seine Aufarbeitung wird auf S. 148 beschrieben. Das amorphe Hydrochlorid wurde sofort aus Methanol kristallisiert (bei vorherigem Trocknen läßt es sich nur aus Methanol/Äther kristallisiert erhalten). Mit 2n-Natronlauge wurde das Hydrochlorid zersetzt und die freie Base in Äther aufgenommen. Die Lösung wurde mit Pottasche getrocknet, der Äther abdestilliert und das 3-β-Dimethylamino-cholesten-5 aus Aceton in feinen Nadeln kristallisiert erhalten. Ausbeute 350 mg. Schmp. 152,5—153°.

$[\alpha]_D^{21} = -32{,}7° \pm 1{,}0°$ (Chloroform)

Jodmethylat. 200 mg Base wurden mit 0,5 ccm Methyljodid in 10 ccm Aceton 1 Stunde am Sieden gehalten. Nach Erkalten wurde das feinkristalline Jodmethylat abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 190 mg. Aus der Mutterlauge konnten noch weitere 25 mg isoliert werden. Schmp. 308—309° (Zers.).

Hofmannscher Abbau von 3-β-Dimethylamino-cholesten-7 (III) zum 2,7-Cholestadien

Das aus 300 mg 3-β-Dimethylamino-cholesten-7 gewonnene Jodmethylat wurde in 20 ccm heißem Alkohol gelöst und 20 ccm Wasser zugegeben. Zu der noch warmen, trüben Lösung wurde dann eine Aufschlämmung von Silberoxyd (aus 200 mg Silbernitrat) in 3 ccm Alkohol gegeben und etwa 5 Min. geschüttelt. Vom Silberjodid wurde abgesaugt und das jodfreie Filtrat durch tropfenweises Eintragen in einen auf dem siedenden Wasserbad befindlichen Claisen-Kolben zur Trockne gebracht. Da bei 100° kein Abbau zu beobachten war, wurde der Kolben jetzt 20 Min. im Paraffinbad auf 200—205° gehalten.

Am Kolbenhals fanden sich nach dem Erkalten kleine farblose Rosetten und am Boden einige Tropfen eines zähen, gelben Öles. Der gesamte Inhalt wurde in Wasser und Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert, der Rückstand in Methanol/Äther 3:1 aufgenommen, mit Kohle entfärbt und nach dem Filtrieren bis zu beginnender Trübung eingeengt. Es erschienen farblose, leicht gefiederte Kristalle, bei denen es sich voraussichtlich um 2,7-Cholestadien handelt. Ausbeute 90 mg = 34% d. Th. Schmp. nach Umkristallisieren aus Methanol/Äther 74—74,5°.

$C_{27}H_{44}$ (368,62)	Ber.	C 87,97	H 12,03
	Gef.	» 87,71	» 11,73

$[\alpha]_D^{20} = -6° \pm 2°$ ($HCCl_3$)

Rosenheim-Reaktion. Einige mg Substanz wurden mit 90-proc. Trichloressigsäure auf einem Uhrglas verrieben. Mit diesem 2,7-Cholestadien war die Reaktion negativ. Im Falle des später erwähnten 3,5-Diens trat nach einigen Minuten eine kräftige Rotfärbung auf.

Carr-Price-Reaktion[23]). Eine kleine Probe der Substanz wurde in wenig Chloroform gelöst und mit 1 bis 2 Tropfen einer gesättigten Lösung von Antimontrichlorid versetzt. Die Reaktion war negativ. Bei Anwesenheit eines konjugierten Systems tritt eine im Verlaufe von 1—2 Stunden tief dunkelrot werdende Färbung auf, s. u. beim 3,5-Cholestadien.

Gewinnung von 2,7-Cholestadien bei der Darstellung von III

Die Mutterlauge der freien Base schied nach 2-maligem Einengen ein Öl ab, das nach mehreren Tagen kristallisierte. Nach der dritten Umkristallisation lag der Schmp. bei 68,5—69°. Das Dien kristallisierte gut auf Animpfen mit dem obigen Produkt und zeigte im Mischschmp. (70—71°) mit ihm keine Depression. Ausbeute eines Ansatzes von 2 g 65 mg.

$[\alpha]_D^{19} = +18{,}5° \pm 2°$.

Carr-Price- und Rosenheim-Reaktion waren negativ. Die zweifellos noch verunreinigte Substanz gab nur leidlich auf die Formel $C_{27}H_{44}$ stimmende Analysenwerte.

Hofmannscher Abbau des 3-β-Dimethylamino-cholesten-5 zum 3,5-Cholestadien[21,22])

210 mg Jodmethylat wurden in 20 ccm Wasser und 20 ccm Alkohol in der Hitze gelöst und mit Silberoxyd aus 250 mg Silbernitrat 10 Min. geschüttelt. Nach dem Absaugen wurde die klare, jodfreie Lösung in einen evakuierten, auf

dem Wasserbad erhitzten Kolben eintropfen gelassen. Der Rückstand wurde in Wasser und Äther aufgenommen und der wäßrige Anteil der gleichen Prozedur nochmals unterworfen. Dann wurde wieder in Wasser und Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Dabei kristallisierte das 3,5-Cholestadien in prächtigen Rosetten. Es wurde nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Äther in feinen Nadeln vom Schmp. 82,5—83° erhalten.

Die Carr-Price- und die Rosenheim-Reaktion waren deutlich positiv. $[\alpha]_D^{19} = -130° \pm 3°$. Fieser[24]) gibt für dieses Dien 79,5—80° und $[\alpha]_D = -123°$ an.

Gewinnung des 3,5-Cholestadiens als Nebenprodukt bei der Darstellung von 3-β-Dimethylamino-cholesten-5

Das sich beim Absaugen des Hydrochlorids nach Einengen der ätherischen Mutterlauge abscheidende erwähnte gelbe Öl wurde in einer größeren Menge Äther wieder gelöst und mit verd. Schwefelsäure, verd. Natronlauge und schließlich mit Wasser je 3-mal gewaschen. Anschließend wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Auch beim Kristallisieren des zunächst amorph ausgefällten 3-β-Dimethylamino-cholesten-5-hydrochlorids konnte aus der Mutterlauge ein Anteil des gleichen gelben Öls gewonnen werden. Dieser wurde in gleicher Weise wie oben behandelt und die beiden ätherischen Lösungen wurden vereinigt. Aus dieser ätherischen Lösung kristallisierte nach Einengen und Zugabe von Methanol ein zunächst noch stark verunreinigtes 3,5-Cholestadien in sternförmig angeordneten Nadeln. Nach der zweiten Umkristallisation wurden 45 mg vom Schmp. 80,5 bis 81° erhalten, die mit dem aus dem Hofmannschen Abbau hervorgegangenen 3,5-Cholestadien keine Depression im Mischschmp. ergaben. Die Carr-Price- und die Rosenheim-Reaktion waren wieder deutlich positiv.

3-β-Dimethylamino-cholesten-8,14

500 mg 3-β-Dimethylamino-cholesten-7 sollten mit 200 mg Platinoxyd in 25 ccm Eisessig hydriert werden. Nachdem in 2 Tagen nur 56 ccm Wasserstoff aufgenommen wurden, wurden nochmals 100 mg Katalysator zugegeben und noch 1 Tag hydriert. Die Apparatur lief insgesamt 69 Stunden. Es waren jetzt 96 ccm Wasserstoff verbraucht worden. Auf den Katalysator entfallen dabei bei 20° und 727 mm 61,7 ccm. Durch einen Blindversuch mit Platinoxyd und 25 ccm Eisessig wurde festgestellt, daß die Differenz von 34,3 ccm auch in diesem Fall verbraucht worden war, also nachweislich keine Hydrierung stattgefunden haben konnte.

Der Eisessig wurde nun i. V. abdestilliert und der Rückstand in Äther und 2n-Natronlauge aufgenommen. Nachdem die Ätherlösung 1-mal mit Wasser gewaschen worden war, wurde sie mit Pottasche getrocknet, der Äther abdestilliert und versucht aus Aceton den Rückstand zu kristallisieren. Auf Impfen mit 3-β-Dimethylamino-cholesten-7 erschienen dann zu Rosetten vereinigte Nadeln, die nach dem Umkristallisieren aus Aceton einen Schmp. von 78—78,5° besaßen, demnach also weder mit diesem (Schmp. 103—104°), noch mit dem von Dodgson und Haworth[6]) hergestellten 3-β-Dimethylamino-cholestan (Schmp. 106°) identisch waren. Reaktionen mit Tetranitromethan und Kaliumpermanganat positiv. Ausbeute 415 mg = 83% d. Th.

$C_{29}H_{51}N$ (413,70)	Ber.	C 84,19	H 12,42	N 3,38
	Gef.	» 83,88	» 12,13	» 3,57

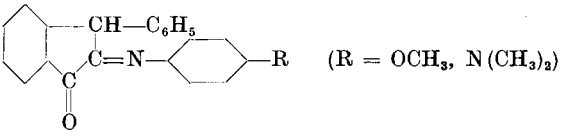
$[\alpha]_D^{20} = +26° \pm 3°$.

Autoxydationserscheinungen VII[1])

Von *P. Pfeiffer†, E. Schmitz, H. Stöcker, H. Kramer* und *G. Reuter*

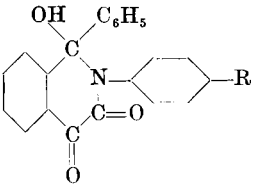
(Eingelaufen am 3. April 1953)

Vor einigen Jahren fanden P. Pfeiffer und H. de Waal[2]), daß Indandion-anile der Formel I, die ausgesprochen tieffarbig sind,

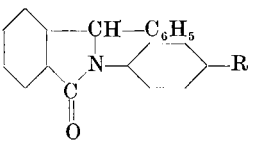


I

in Lösung schnell eine Molekel Sauerstoff aufnehmen, wobei die Farbe der Lösung von tieffarbig nach Gelb bis Rot übergeht. Die gut kristallisierten Autoxydationsprodukte sind Isochinolin-Derivate; bei ihrer Bildung tritt der Stickstoff der Phenyliminogruppe in den Fünfring ein, wobei dieser zu einem Sechsring erweitert wird (II).



II



III

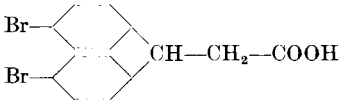
Formel II ist in Abänderung der Formulierung von Pfeiffer und de Waal, die ebenfalls einen Isochinolinring annahmen, zuerst von A. Schönberg und R. Michaelis[3]) aufgestellt, dann von P. Pfeiffer und E. Jaensch[4]) bestätigt worden. Durch Alkali gehen die Isochinolin-Derivate unter Ringverengerung und CO_2-Abspaltung in die Isoindolinon-Derivate III über.

Von P. Pfeiffer und H. Roos[5]) wurden die Versuche auf Methylderivate, von P. Pfeiffer, W. Jenning und H. Stöcker[1]) auf Chlorderivate entsprechender Indandion-anile übertragen.

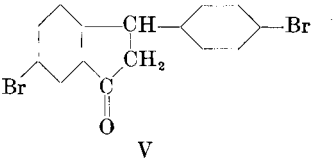
[1]) VI. Mitt.: P. Pfeiffer, W. Jenning u. H. Stöcker, Liebigs Ann. Chem. **563** 73 (1948).
[2]) Liebigs Ann. Chem. **529** 185 (1935).
[3]) J. Chem. Soc. [London] **1937**, 109.
[4]) J. prakt. Chem. **159**, 13 (1941).
[5]) J. prakt. Chem. **159**, 13 (1941).

Wir haben nun noch die Dimethylamino-anile eines bromierten und eines äthylierten 3-Phenyl-indandions-(1,2) sowie eines 3-Diphenyl-indandions-(1,2) auf ihre Tendenz zur Autoxydation hin untersucht.

Läßt man auf p-Bromzimtsäure bei Gegenwart von Aluminiumchlorid Brombenzol einwirken, so bildet sich die β,β-Bis-(4-bromphenyl)-propionsäure (IV), deren Konstitution durch oxydativen Abbau zum 4,4'-Dibrom-benzophenon bewiesen wurde. Die Säure IV läßt sich leicht über ihr Chlorid mit Aluminiumchlorid in das 6-Brom-3-(4-brom-phenyl)-indanon-(1) (V) überführen, das in schwach orangefarbenen Nadeln kristallisiert. Das zugehörige Oxim bildet gelbliche Nadeln und ist in verd. Alkalien fast unlöslich.

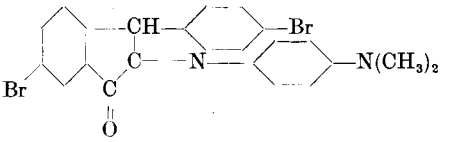


IV

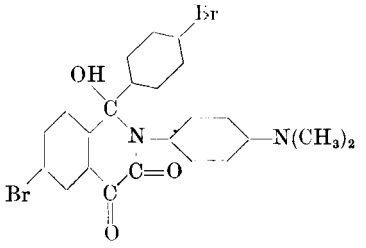


V

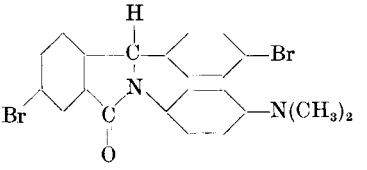
Mit p-Nitroso-dimethylanilin in Stickstoffatmosphäre geht das Indanon V in das Anil VI über, das in schwarzen, glänzenden Kristallen erhalten wird. Leitet man in die alkoholische, tiefgrüne Lösung des Anils Sauerstoff ein, so schlägt die Farbe bald nach Dunkelrot um, und es scheiden sich beim Einengen dunkelrote Nadeln aus, in denen das Isochinolin-Derivat VII vorliegt. Erwärmt man diese Verbindung mit Alkali, so tritt unter Ringveränderung



VI



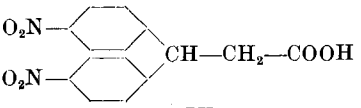
VII



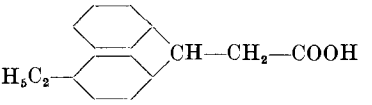
VIII

und CO_2-Abspaltung Bildung des Isoindolinon-Derivates VIII ein, das in Form von zitronengelben Kriställchen isoliert wurde.

Weitere Versuche bezweckten nun, nitrierte Verbindungen der Reihe zu erhalten. Durch Nitrieren der β,β-Diphenyl-propionsäure konnte leicht die β,β-Bis-(4-nitro-phenyl)-propionsäure (IX) erhalten werden; ihre Konstitution folgt aus ihrem Abbau zum 4,4'-Dinitro-benzophenon. Der Versuch, sie über ihr Chlorid mit Aluminiumchlorid in das 6-Nitro-3-(4-nitro-phenyl)-indanon-(1) überzuführen, mißlang.

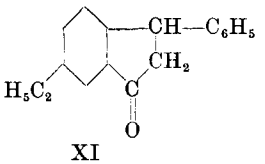


IX

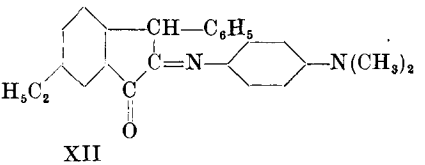


X

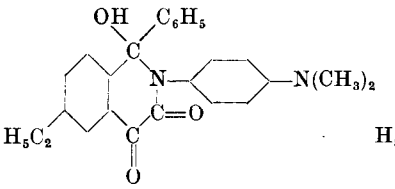
Dagegen erhielten wir ein positives Resultat, als wir zunächst durch Anlagerung von Äthylbenzol an Zimtsäure die β-Phenyl-β-(4-äthyl-phenyl)-propionsäure (X) darstellten und ihr Chlorid mit Aluminiumchlorid behandelten. Es entstand das 6-Äthyl-3-phenyl-indanon-(1) (XI)[6]. Mit p-Nitroso-dimethylanilin geht das Indanon XI in das Anil XII über, das in schwarzen, glänzenden Nadeln kristallisiert. Dieses Anil, das sich in Benzol blaugrün löst, wird in der Lösung durch Sauerstoff schnell zum Isochinolin-Derivat XIII oxydiert. Erwärmt man es mit Alkali, so tritt, wie in allen analogen



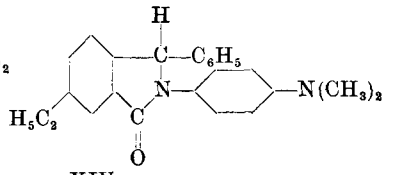
XI



XII



XIII

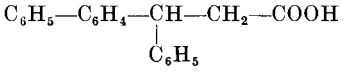


XIV

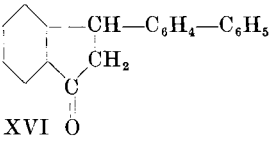
[6]) Die angegebene Konstitution ist anzunehmen, da sich nach P. Pfeiffer u. H. Roos (J. prakt. Chem. **159**, 15 (1941)) das auf entsprechendem Wege erhaltene Methyl-phenyl-indanon zur Benzophenon-dicarbonsäure-(2,4) oxydativ abbauen läßt.

Fällen, Ringverengerung ein, wobei das blaßgelbe Isoindolinon-Derivat XIV entsteht.

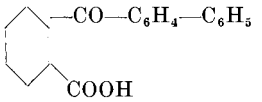
Im weiteren Verlauf der Untersuchungen stellten wir durch Anlagerung von Diphenyl an Zimtsäure die β-Phenyl-β-diphenyl-propionsäure (XV) her. Ihre Konstitution wurde durch oxydativen Abbau bewiesen, wobei 4-Phenyl-benzophenon entsteht. Das Chlorid der Säure XV ließ sich mit Aluminiumchlorid in das 3-Diphenyl-indanon-(1) (XVI) überführen und geht durch oxydativen Abbau in die 2-(4-Phenyl-benzoyl)-benzoesäure (XVII) über. Bei der Kondensation des Säurechlorids mit Aluminiumchlorid bildet sich neben dem 3-Diphenyl-indanon-(1) wahrscheinlich auch das 3-Phenyl-6-phenyl-indanon-(1) (XVIII), das aber bisher nicht in reiner Form isoliert werden konnte.



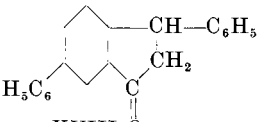
XV



XVI

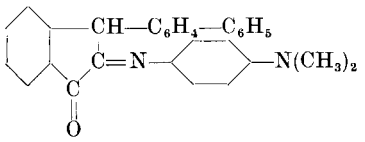


XVII

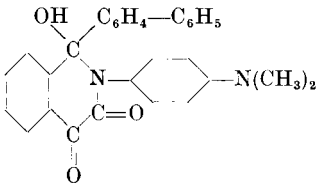


XVIII

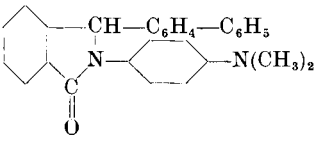
Das 3-Diphenyl-indanon-(1) (XVI) geht mit p-Nitroso-dimethyl-anilin in das Anil XIX über. Leitet man in dessen alkoholische Lösung Sauerstoff ein, so färbt sich die ursprünglich schwarzgrüne Lösung nach einiger Zeit dunkelrot. Beim Einengen der Lösung



XIX



XX



XXI

scheiden sich je nach den Versuchsbedingungen entweder feine, gelbrote Kristalle vom Schmp. 110° oder dunkelrote, warzenförmig angeordnete Kristalle vom Schmp. 156° ab. Bei den beiden Substanzen handelt es sich um dimorphe Formen des Isochinolin-Derivates XX. Beim Kochen mit Kalilauge geht die Isochinolinverbindung in das Isoindolinon-Derivat XXI über. Dieses läßt sich auch synthetisch aus 3-Diphenyl-phthalid und p-Amino-dimethylanilin gewinnen.

Beschreibung der Versuche

β,β-Bis-(4-brom-phenyl)-propionsäure (IV)

Man schüttelt das Gemisch von 5 g p-Bromtzimsäure, 45 g Brombenzol und 10 g Aluminiumchlorid in einem mit einem Bunsenventil versehenen Kolben etwa 2 Stunden, gibt nochmals 5 g Aluminiumchlorid hinzu und schüttelt eine weitere Stunde, worauf man das Reaktionsgemisch mit salzsäurehaltigem Eiswasser versetzt. Nun wird das überschüssige Brombenzol mit Wasserdampf abdestilliert und die rohe Säure in wäßr. Sodalösung gelöst. Die Lösung wird mit A-Kohle gekocht, filtriert und mit Salzsäure versetzt. Man erhält so nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol oder Eisessig große, farblose Kristalle vom Schmp. 201—202°. Ausbeute etwa 5 g.

$C_{15}H_{12}O_2Br_2$ (383,9) Ber. Br. 41,63 Gef. Br 41,55

Zur Konstitutionsbestimmung löst man 1 g Säure mit 4 g $KMnO_4$ in 100 ccm wäßr. Na_2CO_3-Lösung und kocht die Lösung $^1/_2$ Stunde gelinde am Rückfluß. Man schüttelt die Lösung mit Äther aus, wäscht die ätherische Lösung mit Wasser, dampft sie ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um. Man erhält schwach gelbliche Nädelchen von 4,4'-Dibrom-benzophenon; Schmp. 170—171°.

6-Brom-3-(4-brom-phenyl)-indanon-(1) (V)

Man kocht 5 g der Säure IV mit 6 ccm Thionylchlorid 2 Stunden am Rückfluß und destilliert das überschüssige Thionylchlorid i. V. ab. Es hinterbleibt das Chlorid als bräunliche, dickflüssige, nicht kristallisierende Masse.

Man fügt zu einer auf 8—10° vorgekühlten Lösung von 5 g Säurechlorid in 15—20 ccm CS_2 1,5—2 g Aluminiumchlorid, verschließt den Kolben mit einem Bunsenventil und schüttelt so lange unter Kühlung mit fließendem Wasser, bis keine HCl-Entwicklung mehr erfolgt. Man gibt nochmals 1,5—2 g $AlCl_3$ hinzu und schüttelt eine weitere Stunde. Dann wird das Reaktionsgemisch mit HCl-haltigem Eiswasser versetzt, der Schwefelkohlenstoff mit Wasserdampf abgetrieben und das rohe Keton durch mehrmaliges Kochen mit verd. wäßr. Na_2CO_3-Lösung gereinigt. Aus Alkohol schwach orangefarbene Nadeln vom Schmp. 144—145°. Ausbeute etwa 3 g. Konz. H_2SO_4 löst mit gelber Farbe.

$C_{15}H_{10}OBr_2$ (365,9) Ber. C 49,19 H 2,76
Gef. » 49,20 » 2,66

Das Oxim des Ketons, auf die übliche Weise dargestellt, bildet feine, gelbliche Nädelchen vom Schmp. 149—150°. Es ist in verd. Alkalien unlöslich.

$C_{15}H_{11}ONBr_2$ (380,9) Ber. C 47,25 H 2,91 N 3,67
Gef. » 47,25 » 2,76 » 3,33

6-Brom-3-(4-brom-phenyl)-indandion-(1,2)-(4-dimethylamino-anil)-(2) (VI)

Man löst 2 g Indanon V und 0,85 g p-Nitroso-dimethylanilin getrennt in möglichst wenig abs. Alkohol, gibt die Lösungen bei 45° unter Einleiten von Stickstoff zusammen und fügt innerhalb von 10 Minuten 10 ccm 10-proc. Natronlauge hinzu. Man läßt das Reaktionsgemisch unter Stickstoff 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, wobei sich das Anil in schwarzen, glänzenden Nadeln abscheidet. Die überstehende Lösung wird durch schnelles Absaugen i. V. entfernt, das Anil 2-mal mit stark verd. Methanol gewaschen und auf Ton im Vakuumexsikkator getrocknet. Aus auskegochtem Ligroin oder Cyclohexan unter Stickstoff umkristallisiert bildet es schwarze glänzende Nadeln vom Schmp. 168 bis 172°. In trockenem Zustand ist die Verbindung stabil, in Lösung unterliegt sie schnell der Autoxydation.

$C_{23}H_{18}ON_2Br_2$ (498,0)	Ber.	C 55,42	H 3,64	N 5,63
	Gef.	» 56,07	» 3,83	» 5,38

7-Brom-4-oxy-1,2-dioxo-4-(4-brom-phenyl)-3-(4-dimethylaminophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (VII)

Man löst 1 g Anil VI in etwa 100 ccm Alkohol und leitet in die heiße Lösung 3 Stunden Sauerstoff ein, wobei die anfangs tiefgrüne Farbe in dunkelrot übergeht. Nach dem Filtrieren und Einengen der Lösung wird die abgeschiedene Substanz aus Alkohol umkristallisiert. Dunkelrote Nadeln vom Schmp. 203 bis 204°. Konz. H_2SO_4 löst mit grüngelber Farbe.

$C_{23}H_{18}O_3N_2Br_2$ (530,0)	Ber.	C 52,08	H 3,42	N 5,29
	Gef.	» 52,37	» 3,51	» 5,37

6-Brom-3-(4-brom-phenyl)-2-(4-dimethylamino-phenyl)-isoindolinon-(1) (VIII)

Man erhitzt 0,1 g der Isochinolinverbindung VII mit 10 ccm 20-proc. Kalilauge und 3 Tropfen Alkohol 2 Stunden am Rückfluß, wobei die roten Nadeln langsam verschwinden und ein gelber Niederschlag ausfällt. Man neutralisiert mit verd. Salzsäure, filtriert den Niederschlag ab und kristallisiert aus Alkohol um. Zitronengelbe Kristalle vom Schmp. 237—238°. Konz. H_2SO_4 löst mit gelber Farbe; in verd. Säuren und verd. Alkalien unlöslich. In Bromatmosphäre tritt Blauschwarzfärbung ein.

$C_{22}H_{18}ON_2Br_2$ (486,0)	Ber.	C 54,32	H 3,73	N 5,77
	Gef.	» 54,75	» 3,95	» 5,87

β,β-*Bis-(4-nitro-phenyl)-propionsäure* (IX)

5 g β,β-Diphenyl-propionsäure werden in kleinen Portionen in ein Gemisch von 100 ccm Schwefelsäure und 70 ccm Salpetersäure $d_{20} = 1{,}29$ unter heftigem Rühren bei 5—10° eingetragen. Man rührt weiter, bis sich die Diphenyl-propionsäure vollständig gelöst hat, gießt die Reaktionsflüssigkeit auf 500 g Eis, filtriert den gelblichen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser aus und kristallisiert mehrfach aus 60-proc. Alkohol um. Gelbliche Nadeln vom Schmp. 189°. Ausbeute 5,5 g.

$C_{15}H_{12}O_6N_2$ (316,1)	Ber.	C 56,94	H 3,83	N 8,86
	Gef.	» 56,89	» 3,91	» 8,96

Der Methylester der Säure bildet gelbe Nadeln und schmilzt bei 117°.

$C_{16}H_{14}O_6N_2$ (330,1) Ber. N 8,49 Gef. N 8,40

Zum oxydativen Abbau erhitzt man 0,6 g Säure mit einer Lösung von 2,5 g $KMnO_4$ in 50 ccm Wasser 6 Stunden auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten

leitet man in die Lösung 2 Stunden Schwefeldioxyd ein, filtriert den entstandenen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser aus und kristallisiert aus verd. Alkohol um. Man erhält das gebildete 4,4'-Dinitro-benzophenon in Form von gelben Nadeln mit dem Schmp. 188°.

$C_{13}H_8O_5N_2$ (272,1)	Ber.	C 57,34	H 2,96	N 10,30
	Gef.	» 56,62	» 2,96	» 9,94

Ein Vergleichspräparat[7]) hatte den gleichen Schmp. (Mischprobe).

Versuch zur Bildung eines Indanon-Derivates aus der Säure IX

Zur Herstellung des Säurechlorids erhitzt man 5 g Säure mit 8 ccm Thionylchlorid 2 Stunden am Rückfluß auf dem Wasserbad, destilliert das nicht umgesetzte Thionylchlorid ab und trocknet den zähflüssigen Rückstand im Exsikkator. Man erhält ein festes, gelbbraunes Produkt, das, aus Benzol umkristallisiert, gelbliche Nadeln mit dem Schmp. 145° bildet.

$C_{15}H_{11}O_5N_2Cl$ (334,6)	Ber.	C 53,80	H 3,32	N 8,39	Cl 10,57
	Gef.	» 53,81	» 3,39	» 8,60	» 10,40

Es gelang nicht, aus dem Chlorid der Säure mit Aluminiumchlorid, und zwar weder in Benzol noch in Schwefelkohlenstoff, das entsprechende Indanon-Derivat zu erhalten.

β-Phenyl-β-(4-äthyl-phenyl)-propionsäure (X)

Man schlämmt 20 g Zimtsäure in 80 ccm Nitrobenzol und 100 ccm Äthylbenzol auf und gibt unter Kühlung auf 10—15° und starkem Rühren in kleinen Portionen 40 g Aluminiumchlorid hinzu. Nach Beendigung der Reaktion läßt man 24 Stunden stehen, gießt die Masse in salzsäurehaltiges Eiswasser und destilliert das Nitrobenzol und das überschüssige Äthylbenzol mit Wasserdampf ab. Den flüssigen, braunen Rückstand löst man in gesättigter Na_2CO_3-Lösung, schüttelt mehrfach mit Äther aus, säuert mit verd. Salzsäure an und kristallisiert den Niederschlag aus viel Wasser um. Farblose, große Blättchen vom Schmp. 98°. Ausbeute 22,2 g = 82% d. Th.

$C_{17}H_{18}O_2$ (254,1)	Ber.	C 80,27	H 7,14	
	Gef.	» 80,23	» 7,36	

6-Äthyl-3-phenyl-indanon-(1) (XI)

Man stellt zunächst das Chlorid der Säure X dar aus 10 g Säure und 12 g Thionylchlorid. Gelbbraunes Öl, das nicht in eine kristalline Form überzuführen war.

$C_{17}H_{17}OCl$ (271,6)	Ber.	Cl 13,06	Gef. Cl 13,60

Zu einer Lösung von 5 g Säurechlorid in 50 ccm wasserfreiem Benzol gibt man unter Kühlung und starkem Rühren 2,5 g $AlCl_3$; es tritt Dunkelfärbung und starke HCl-Entwicklung ein. Nach $^1/_2$ Stunde gibt man das Reaktionsgemisch in salzsäurehaltiges Eiswasser und entfernt das Benzol durch Wasserdampfdestillation. Das zurückbleibende, braune Öl nimmt man in Äther auf, trocknet die ätherische Lösung über Natriumsulfat und destilliert den Äther ab. Es hinterbleibt das Keton als braungelbes Öl, das sich über das Oxim reinigen läßt.

Darstellung des Oxims aus 3 g Indanon, 8 g wasserfreiem Natriumacetat und 2,5 g Hydroxylamin-hydrochlorid in abs. Alkohol durch Erwärmen auf dem

[7]) Dargestellt nach K. Lange u. A. Zufall, Liebigs Ann. Chem. **271**, 3 (1892).

Wasserbad. Aus verd. Alkohol feine, farblose Nadeln vom Schmp. 136° (I), aus Ligroin Nadeln vom Schmp. 156° (II). Es liegen hier vermutlich die beiden stereoisomeren Formen des Oxims vor.

$C_{17}H_{17}ON$ (251,2)	Ber.	C 81,23	H 6,82	N 5.58
	Gef. I	» 81,21	» 6,87	» 5,64
	» II	» 81,17	» 6,84	» 5,55

Zur Gewinnung des reinen Indanöns wird die alkoholische Lösung des Oxims mit verd. Schwefelsäure 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Indanon wird 2-mal i. V. destilliert (Sdp. 193°/8). Farblose, feine Nadeln vom Schmp. 46°.

$C_{17}H_{16}O$ (236,1)	Ber.	C 86,39	H 6,83
	Gef.	» 85,92	» 6,85

Das Oxim des so gereinigten Indanons hat wieder den Schmp. 136 bzw. 156°.

6-Äthyl-3-phenyl-indandion-(1,2)-(4-dimethylamino-anil)-(2) (XII)

Man fügt zu einer Lösung von 7 g Indanon XI in 50 ccm ausgekochtem Alkohol eine ausgekochte Lösung von 4,5 g p-Nitrosodimethylanilin in 10 ccm Alkohol und leitet durch das Reaktionsgemisch $^1/_2$ Stunde Stickstoff. Dann kühlt man auf 15° ab, gibt unter Rühren und Einleiten von Stickstoff innerhalb von 15 Min. tropfenweise 2 ccm 10-proc. Natronlauge hinzu und läßt 6 Stunden verschlossen stehen. Der ausgefallene, schwarze Niederschlag wird unter Stickstoff abfiltriert, auf Ton i. V. getrocknet und unter N_2 aus Ligroin umkristallisiert. Schwarze, glänzende Nadeln vom Schmp. 131—134°. Die Verbindung löst sich in Benzol und Toluol mit blaugrüner, in Äther mit tiefblauer Farbe. Innerhalb einiger Stunden erfolgt Autoxydation unter Farbänderung der Lösungen nach Orange. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist braun.

$C_{25}H_{24}ON_2$ (368,2)	Ber.	C 81,48	H 6,57	N 7,70
	Gef.	» 81,40	» 6,55	» 7,73

4-Oxy-1,2-dioxo-7-äthyl-4-phenyl-3-(4-dimethylamino-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (XIII)

Durch die Lösung des Anils XII in Benzol leitet man auf dem Wasserbad bei etwa 40° einen kräftigen Sauerstoffstrom. Sobald sich die ursprünglich blaugrüne Lösung orange gefärbt hat, engt man sie ein und kristallisiert die abgeschiedene Substanz aus Alkohol um. Orangerote Nadeln vom Schmp. 153°.

$C_{25}H_{24}O_2N_2$ (400,2)	Ber.	C 74,96	H 6,04	N 7,01
	Gef.	» 74,94	» 6,12	» 7,12

6-Äthyl-3-phenyl-2-(4-dimethylamino-phenyl)-isoindolinon-(1) (XIV)

0,05 g von XIII werden mit 4 ccm Alkohol und 50 ccm 25-proc. Kalilauge 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Die orangerote Substanz verschwindet allmählich und es scheidet sich ein hellgelber Niederschlag aus, der abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert wird. Blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 212°.

$C_{24}H_{24}ON_2$ (356,2)	Ber.	C 80,85	H 6,79	N 7,87
	Gef.	» 80,57	» 6,64	» 7,86

β-*Phenyl*-β-*diphenylyl-propionsäure* (XV)

Zu einer Lösung von 15,0 g Zimtsäure und 15,5 g Diphenyl in 100 ccm CS und 100 ccm Nitrobenzol fügt man unter Eiskühlung und Rühren 60,0 g AlC nach und nach in kleinen Anteilen hinzu. Man läßt das Reaktionsgemisch

12 Stunden stehen und gießt es dann in Eiswasser, das mit Salpetersäure angesäuert ist. Man destilliert den Schwefelkohlenstoff auf dem Wasserbad und das Nitrobenzol mit dem überschüssigen Diphenyl mit Wasserdampf ab. Den Rückstand löst man in heißer, gesättigter Sodalösung, wäscht den nach einiger Zeit auskristallisierenden Niederschlag mit Äther aus, löst ihn in heißem Wasser und fällt die freie Säure in der Hitze mit verd. Salzsäure aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 80-proc. Essigsäure erhält man die Säure in farblosen Nadeln vom Schmp. 172°. Ausbeute 38% d. Th.

$C_{21}H_{18}O_2$ (302,2)	Ber.	C 83,40	H 6,01
	Gef.	» 83,23	» 6,01

Der Methylester der Säure bildet farblose Nadeln vom Schmp. 104—105°.

$C_{22}H_{20}O_2$ (316,2)	Ber.	C 83,50	H 6,38
	Gef.	» 83,50	» 6,38

Zum oxydativen Abbau der Säure fügt man zu einer heißen Lösung von 1 g Säure in etwa 30 ccm Eisessig 4 ccm konz. Schwefelsäure, läßt dann eine Lösung von 4,4 g Natriumdichromat in wenig Wasser langsam zutropfen und erhitzt $^1/_2$ Stunde zum Sieden. Beim Erkalten kristallisiert das 4-Phenyl-benzophenon aus, das mehrmals aus 96-proc. Alkohol umkristallisiert wird. Schmp. 100°[8]).

$C_{19}H_{14}O$ (258,1)	Ber.	C 88,34	H 5,47
	Gef.	» 88,10	» 5,50

Oxim: Farblose Kristalle vom Schmp. 195—196°[9]).

3-Diphenyl-indanon-(1) (XVI)

Das Chlorid der Säure XV wird aus 1 Teil Säure und 3—4 Teilen Thionylchlorid erhalten. Aus Ligroin farblose Nadeln vom Schmp. 81—82°.

$C_{21}H_{17}OCl$ (320,6) Ber. Cl 11,06 Gef. Cl 10,74

Zu einer Lösung von 20 g Säurechlorid in 50 ccm CS_2 werden in kleinen Anteilen 10 g $AlCl_3$ unter starkem Rühren hinzugefügt. Die Reaktion ist in kurzer Zeit beendet. Man gießt das dunkelviolette Reaktionsgemisch in salzsäurehaltiges Eiswasser und schüttelt mehrmals mit Chloroform aus. Die Chloroform-Schwefelkohlenstoff-Lösung wird wiederholt mit Natriumcarbonat-Lösung und dann mit Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms und Schwefelkohlenstoffs auf dem Wasserbad i. V. kristallisiert das Indanon beim Erkalten aus. Es wird i. V. destilliert und der bei 260—264°/9 übergehende Anteil mehrmals aus viel heißem Alkohol umkristallisiert. Beim Erkalten scheiden sich schwach gelbliche Nadeln vom Schmp. 144° aus. Ausbeute 30% d. Th.

$C_{21}H_{16}O$ (284,1)	Ber.	C 88,69	H 5,68
	Gef.	» 88,70	» 5,68

Das Oxim bildet farblose Nadeln vom Schmp. 197°.

$C_{21}H_{17}ON$ (299,2)	Ber.	C 84,24	H 5,73	N 4,68
	Gef.	» 84,39	» 5,61	» 4,76

[8]) G. Goldtschmidt, Mh. Chem. **2**, 437 (1881).
[9]) G. Koller, Mh. Chem. **12**, 502 (1891).

Zur Konstitutionsbestimmung löst man 0,5 g Indanon in 30 ccm siedendem Eisessig, fügt 5 ccm konz. Schwefelsäure hinzu und läßt langsam eine Lösung von 5,0 g Natriumdichromat in wenig Wasser zutropfen. Man erhitzt $^1/_2$ Stunde zum Sieden, fällt mit Wasser, wäscht den Niederschlag mit Wasser aus, trocknet und kristallisiert mehrmals aus 96-proc. Alkohol um. Die gebildete 2-(4-Phenyl-benzoyl)-benzoesäure (XVII) wird in farblosen Nadeln erhalten, die bei 225—226° schmelzen[10]). Der Methylester der Säure bildet farblose Kristalle vom Schmp. 95—96°[10]).

3,6-Diphenyl-indanon-(1) (XVIII)

Läßt man die beim Umkristallisieren des 3-Diphenyl-indanons-(1) erhaltenen alkoholischen Lösungen einige Zeit stehen, so fällt ein feinkristalliner Niederschlag aus. Dieser wird mehrmals folgendermaßen gereinigt: Er wird in heißem Alkohol gelöst, der beim Erkalten ausfallende Niederschlag abfiltriert und die Lösung mit Wasser versetzt. Man erhält auf diese Weise Substanzen, die variierende Schmelzpunkte zwischen 98—115° zeigen. Vgl. S. 152. Die Analyse einer Substanzprobe vom Schmp. 107° ergab folgende Werte:

$C_{21}H_{16}O$ (284,1)	Ber.	C 88,69	H 5,68
	Gef.	» 88,50	» 5,80

3-Diphenyl-indandion-(1,2)-(4-dimethylamino-anil)-(2) (XIX)

Zu einer Lösung von 5,6 g von XVI in 300 ccm 96-proc. Alkohol wird eine Lösung von 3,6 g p-Nitroso-dimethylanilin in 10 ccm 96-proc. Alkohol gefügt und in der Hitze unter N_2 allmählich 2 ccm 10-proc. Natronlauge zugesetzt. Man läßt 12 Stunden in Stickstoffatmosphäre stehen, filtriert den schwarzen, feinkristallinen Niederschlag ab und trocknet ihn im Vakuumexsikkator. Aus Ligroin unter N_2 umkristallisiert erhält man blauviolette Nädelchen, die bei 143—147° schmelzen.

$C_{29}H_{24}ON_2$ (416,2)	Ber.	C 83,61	H 5,81	N 6,73
	Gef.	» 84,15	» 5,81	» 6,73

4-Oxy-1,2-dioxo-4-diphenyl-3-(4-dimethylamino-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XX)

Durch eine heiße Lösung des Anils XIX in Alkohol wird auf dem Wasserbad ein kräftiger Sauerstoffstrom geleitet. Die anfangs schwarzgrüne Lösung färbt sich dabei nach einiger Zeit dunkelrot. Nach dem Einengen i. V. scheiden sich entweder dunkelrote, warzenförmig angeordnete Kristalle vom Schmp. 156° (I) aus oder aus übersättigten Lösungen kleine, gelbrote Kristalle vom Schmp. 110° (II). Die Ausbeute beträgt jeweils 40% d. Th.

$C_{29}H_{24}O_3N_2$ (448,2)	Ber.		C 77,64	H 5,40	N 6,25
	Gef.	I	» 77,60	» 5,35	» 6,24
	»	II	» 78,05	» 5,50	» 6,25

3-Diphenyl-2-(4-dimethylamino-phenyl)-isoindolinon-(1) (XXI)

1 g der Verbindung XX wird in 50 ccm 25-proc. Kalilauge und einigen ccm Alkohol $^1/_2$ Stunde am Rückfluß gekocht. Aus der orangeroten Substanz bildet sich nach und nach ein gelblicher Niederschlag. Aus Benzol gelbliche Nadeln, die bei 256—258° schmelzen. Ausbeute 45% d. Th.

$C_{28}H_{24}ON_2$ (404,2)	Ber.	C 83,13	H 5,98	N 6,93
	Gef.	» 83,45	» 5,95	» 6,99

[10]) J. Kaiser, Liebigs Ann. Chem. **257**, 95 (1890).

Das Isoindolin-Derivat wurde außerdem folgendermaßen hergestellt: Ein Gemisch von 1 g 3-Diphenyl-phthalid[11]) (Schmp. 204°) und 3,0 g p-Amino-dimethyl-anilin (Mol.-Verh. 1:6) wird $^3/_4$ Stunde am Steigrohr im Luftbad zum gelinden Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten gibt man zum Reaktionsgemisch die 10-fache Menge Alkohol, läßt einige Stunden stehen, filtriert das Rohprodukt ab, wäscht mit Alkohol und Äther aus und kristallisiert mehrmals aus Benzol um. Feine, gelbe Nadeln, die bei 255—256° schmelzen. Keine Schmelzpunktsdepression mit der oben erhaltenen Substanz.

$C_{28}H_{24}ON_2$ (404,2)	Ber.	C 83,13	H 5,98	N 6,93
	Gef.	» 83,00	» 6,00	» 6,79

[11]) E. Elbs, J. prakt. Chem. [2], **41**, 149 (1890).

(Abgeschlossen am 27. Juni 1953)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1953 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

581. Band

Über 1-β,2-Diamino-3,4,6-triacetyl-d-glucose[1])

Von *Alfred Bertho* und *Andreas Révész*

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität München)

(Eingelaufen am 16. April 1953)

In vorausgehenden Abhandlungen dieser Reihe[2, 3, 4]) wurde über die 1-Azido- und 1-Aminoderivate acetylierter Aldomonosen und Aldobiosen berichtet. 1-Azidoacetozucker (Azidosen) entstehen durch Umsatz der Acetohalogenosen mit Natrium- bzw. Silberazid in organischen Medien. Der Austausch des Halogens durch die Azidogruppe erfolgt unter Waldenscher Umkehr[2, 3, 4, 5]). Derartige kryptoionische Umsetzungen von organischen Halogenverbindungen mit anorganischen Aziden sind schon vor längerer Zeit als einfache Gewinnungsweise für organische Azide bekannt geworden[6, 7, 8]). Die 1-Azidoacetozucker lassen sich durch katalytische Hydrierung glatt in die entsprechenden 1-Aminoacetozucker umwandeln, die u. a. für die Synthese von Benzyl-N-glycosiden von Bedeutung werden dürften[9]).

Die Methode der Azidhydrierung ist erst eigentlich vor etwa 20 Jahren durch K. Freudenberg und Mitarbeiter[10]) und unseren Arbeitskreis[11, 3]) gleichzeitig und unabhängig voneinander in die präparative Methodik eingeführt worden. Sie geht, sofern man einige wenige Beispiele der katalytischen Hydrierung

[1]) Diplomarbeit von Andreas Révész, Universität München 1953. — 8. Mitteilung über stickstoffhaltige Zucker. 7. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **570**, 127—139 (1950).

[2]) A. Bertho, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 836 (1930).

[3]) A. Bertho u. J. Maier, Liebigs Ann. Chem. **498**, 50 (1932).

[4]) A. Bertho (mit M. Bentler), Liebigs Ann. Chem. **562**, 229 (1949).

[5]) Ph. Brewster, E. D. Hughes, C. K. Ingold u. P.A.D.S. Rao, Nature [London] **166**, 178 (1950).

[6]) B. M. O. Forster u. H. E. Fierz, J. chem. Soc. [London] **93**, 72 (1908).

[7]) Th. Curtius u. G. Ehrhart, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 1565 (1922).

[8]) A. Bertho, J. prakt. Chem. [2] **116**, 111 (1927).

[9]) B. Helferich u. A. Mitrowsky, Chem. Ber. **85**, 1 (1952).

[10]) DRP.-Anm. vom 12. 1. 1932; K. Freudenberg, H. Eichel u. F. Leutert, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1183 (1932).

[11]) A. Bertho u. J. Maier, Liebigs Ann. Chem. **495**, 113 (1932).

einfachster organischer Azide mit Palladium-Wasserstoff in Betracht zieht, auf eine Arbeit von H. Wienhaus und H. Ziehl[12]) aus dem Jahre 1914 zurück, über die erst kurz nach Bekanntwerden jener beiderseitigen Befunde ein Bericht erschien[13]). Wir haben damals bereits über Synthesen von Aminosäuren, Peptiden, Glucopeptiden sowie 1-Aminoacetozucker berichtet, die aus den entsprechenden Azidoverbindungen gewonnen worden waren[3, 4, 11, 14]). Mittlerweile hat sich die Methode u. a. bei der konfigurativen Zuweisung von Oxy- und Aminosäuren bzw. Kohlehydraten[5]) und bei der Synthese von Aminoalkanolen bestens bewährt.[15]).

Die Beschäftigung mit den Reaktionsweisen der natürlichen Aminozucker, vor allem des d-Glucosamins, haben wir uns schon sehr frühzeitig angelegen sein lassen. Sie führte damals zu einer Reihe synthetischer Glucopeptide[3, 11, 14, 16]), in denen die Aminogruppe des Glucosamins durch Aminosäure- bzw. Peptidreste substituiert ist. Bei der wachsenden Bedeutung der Aminozucker als Bausteinen biologisch wichtiger Substanzen erscheinen nun auch Versuche angebracht, Derivate des Glucosamins mit N-glycosidischer Bindung zu studieren. Der Grundkörper der noch unbekannten N-Glucosaminide[17]), das 1-Amino-glucosamin (1,2-Diaminoglucose) mußte in Form seines O-Triacetates zu gewinnen sein, wenn es gelang, in dem von I. C. Irvine, D. McNicoll und A. Hynd[18]) (als Hydrobromid) beschriebenen 1-Brom-3,4,6-triacetyl-glucosamin das Brom gegen die Azidogruppe auszutauschen, um anschließend das 1-Azido-3,4,6-triacetyl-glucosamin (I) zur 1,2-Diamino-3,4,6-triacetylglucose (II) katalytisch zu reduzieren. Verbindungstypen dieser Art — Diaminozucker und deren Derivate, im besonderen 1,2-Diaminozucker — sind bisher nicht bekannt geworden.

Als einziger (cyclischer) Vertreter der N-Glucosaminide könnte das zuerst von Ch. Weizmann und A. Hopwood[19]) beschriebene, von uns in seiner Konstitution aufgeklärte Alanyl-N-anhydro-glucosaminanhydrid gelten, das zweifellos N-glucosidische Struktur besitzt, wie sich aus seinem Verhalten bei der van Slyke-Bestimmung ergab.[16, 20])

Mit Hilfe unserer bereits bewährten Methodik konnte obiges Ziel erreicht werden. Ausgehend vom Hydrobromid des Bromtriacetylglucosamins ließ sich in Chloroform mit Silberazid in kurzer Zeit der

[12]) Dissertation H. Ziehl, Göttingen 1914.

[13]) Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1461 (1932).

[14]) A. Bertho u. J. Maier, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **222**, 139 (1933).

[15]) Vgl. Vortrag von Prof. H. Bretschneider beim Chemikertreffen in Innsbruck März—April 1953.

[16]) A. Bertho, F. Hölder, W. Meiser u. F. Hüther, Liebigs Ann. Chem. **485**, 127 (1931).

[17]) Die Möglichkeiten zur Synthese einfachster N-Glucosaminide werden von uns z. Zt. untersucht.

[18]) J. chem. Soc. [London] **99**, 256 (1911).

[19]) Proc. chem. Soc. [London] **28**, 261 (1912); Proc. Roy. Soc. [London], Ser. A **88**, 455 (1913).

[20]) K. H. Meyer u. D. E. Schwartz, Experientia [Basel] **6**, 332 (1950).

glatte Umsatz zum 1-Azido-3,4,6-triacetyl-glucosamin bewerkstelligen, das aus der Reaktionsmischung als freie Base anfiel, offenbar aus dem Grunde, weil die Acidität der gleichzeitig zu erwartenden Stickstoffwasserstoffsäure zur Salzbildung mit dem Aminoazid nicht ausreicht. Die Substanz schmilzt scharf bei 123° und zeigt ebenso wie die anderen Azidosen keine Mutarotation. Sie besitzt eine spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = -11{,}5°$ in Chloroform. Der bequemere Umsatz mit Natriumazid in Acetonitril, der bei den stabileren Halogenosen ebenfalls zum Ziele führt, gelang hier wegen der Empfindlichkeit des Bromtriacetylglucosamins gegenüber dem alkalischen Reagens nicht.

Entgegen den Angaben von Irvine, McNicoll und Hynd[18]) und in Übereinstimmung mit neuerdings veröffentlichten Befunden von E. L. May und E. Mosettig[21]) muß festgestellt werden, daß der Umsatz von Glucosaminhydrochlorid mit Acetylbromid zum Bromhydrat des 1-Bromtriacetylglucosamins durchaus nicht quantitativ verläuft. Selbst bei sehr vorsichtiger Versuchsführung konnten nur Ausbeuten bis zu 50% erhalten werden.

Die katalytische Hydrierung des 1-Azido-triacetyl-glucosamins in Gegenwart von 10% seines Gewichtes an Platinoxyd ließ sich nur in Essigester mit Erfolg durchführen. Methanol versagte. Bei sehr vorsichtiger Aufarbeitung des Hydrieransatzes ließ sich das Diamin kristallisiert fassen; es konnte durch Extraktion mit Äther aus der Hülse umkristallisiert werden. Man erhält es so in Nadelpolstern vom Schmp. 88°. Es zeigt ebensowenig wie die anderen 1-Aminozuckeracetate Mutarotation; sein Drehwert in Chloroform beträgt $[\alpha]_D^{20} = +44{,}5°$. Es reduziert Fehlingsche Lösung in der Hitze.

Das früher verschiedentlich mit Erfolg von uns geübte Verfahren[3]) die Hydrierung des Azids in so viel verd. Salzsäure durchzuführen, daß ihre Menge eben der Absättigung der (beiden) Aminogruppen entsprach, führte nicht zum Ziel. Bei weniger vorsichtigem Arbeiten ließ sich hier lediglich Glucosaminchlorhydrat isolieren, das leicht als Anisalverbindung charakterisiert werden kann[22]), anderenfalls erhält man neben Ammoniumchlorid das Chlorhydrat des 3,4,6-Triacetylglucosamins. Das entsprechende Hydrobromid haben Irvine und Mitarb.[18]) in Händen gehabt.

Sowohl 1-Azido-triacetyl-glucosamin als auch 1,2-Diamino-triacetyl-glucose vermögen sich leicht mit aromatischen Aldehyden zu Schiffschen Basen zu kondensieren. Man erhält aus jenen Monobenzalderivate; im Falle des Diamins treten zwei Moleküle Aldehyd in Reaktion unter Entstehung von Dibenzalderivaten. Die Anisalverbindungen bilden sich in beiden Fällen am leichtesten, schwieriger die p-Nitrobenzalderivate, während mit Salicylaldehyd lediglich die Salicylalverbindung des Azidoamins gewonnen werden konnte. Diese Produkte sind zur Charakterisierung beider Substanzen sehr geeignet.

[21]) J. org. Chemistry **15**, 890 (1950).
[22]) M. Bergmann u. L. Zervas, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 975 (1931).

Diskussion der Drehwerte

Zur Kontrolle der optischen Reinheit und um sie als α- oder β-Anomere einordnen zu können, wurden die molekularen Rotationen des 3,4,6-Triacetyl-d-glucosamin(2)-1-azids(I) und des 3,4,6-Triacetyl-d-glucose-1,2-diamins (II) nach der Hudsonschen Superpositionsregel berechnet. Aus unseren früheren Arbeiten[2,3]) sind ihre A-Inkremente bereits bekannt. Als Mittelwerte ergaben sich früher für $A_{N_3} = \pm 31600$, für $A_{NH_2} = \pm 16000$. Das B-Inkrement beider ist auch im 1,3,4,6-Tetraacetyl-glucosamin (mit freier Aminogruppe) von M. Bergmann und L. Zervas[22]) vorhanden, die für seine spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = +25{,}9^0$ in Chloroform angeben, was einer molekularen Rotation von +9000 entspricht. Da das A-Inkrement dieser Verbindung mit dem A-Inkrement der beiden Glucosepentacetate übereinstimmt, das C. S. Hudson und J. K. Dale[23]) mit ± 19000 angeben, läßt sich ihr B-Inkrement berechnen. Nicht bekannt ist jedoch, welches Anomere im Glucosamintetraacetat vorliegt. Es ergeben sich daher zwei Werte, B = —10000, wenn in ihr ein α-Anomeres, B = +28000, wenn in ihr ein β-Anomeres vorliegt. Von unseren beiden in Frage stehenden Verbindungen ist a priori nur bekannt, daß sie die gleiche Konfiguration am C_1 besitzen, weil bei der Hydrierung kein Konfigurationswechsel einsetzt[4, 5]); ob zwei α- oder zwei β-Formen vorliegen, bleibt offen. Man hat demnach unter je vier Kombinationen der A_{N_3}- bzw. der A_{NH_2}-Inkremente mit den beiden für das Glucosamintetraacetat in Frage kommenden B-Inkrementen die Auswahl zu treffen.

Für das 1-α-Azido-d-glucosamin(2)-3,4,6-triacetat errechnet sich:

A = +31600		A = +31600	
B = —10000	oder	B = +28000	
$[M]_D^{20}$ = +21600		$[M]_D^{20}$ = +59600	

für die entsprechende β-Modifikation:

A = —31600		A = —31600	
B = —10000	oder	B = +28000	
$[M]_D^{20}$ = —41600		$[M]_D^{20}$ = — 3600	

Die berechneten Werte für das α,d-Glucose-1,2-diamin-3,4,6-triacetat betragen:

A = +16000		A = +16000	
B = —10000	oder	B = +28000	
$[M]_D^{20}$ = + 6000		$[M]_D^{20}$ = +44000	

für die entsprechende β-Modifikation:

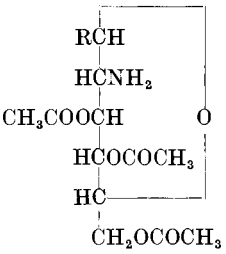
A = —16000		A = —16000	
B = —10000	oder	B = +28000	
$[M]_D^{20}$ = —26000		$[M]_D^{20}$ = +12000	

[23]) J. Amer. chem. Soc. **37**, 1264 (1915).

Die gute Übereinstimmung je eines der vier Werte der für beide Verbindungen berechneten molekularen Rotationen mit den beiden gefundenen Werten (s. Tab. 1) gestattet, beide der β-Reihe zuzuordnen. Die Hydrierung ist also auch hier, wie in früheren Fällen, auf die Konfiguration ohne Einfluß. Da erfahrungsgemäß beim Austausch des Halogens in den α-Acetohalogenosen optische Umkehr eintritt, wird man dem Acetobrom-d-glucosamin-bromhydrat die α-Konfiguration zuzuerteilen haben. Dem d-Glucosamin-tetra-acetat von Bergmann und Zervas kann gleichzeitig die β-Konfiguration zuerteilt werden (III). Sein B-Inkrement (+28000) unterscheidet sich nicht sehr wesentlich von dem des d-Glucose-pentacetats (+20700).

Tab. 1. Spezifische und molekulare Drehwerte

Verbindung	Mol.Gew.	$[\alpha]_D^{20}$	$[M]_D^{20}$ gef.	ber.
3,4,6-Triacetyl-d-glucosamin-1-β-azid (I)	330,3	—11,5°	— 3800	— 3600
3,4,6-Triacetyl-d-glucose-1-β-,2-diamin (II)	304,3	+44,5°	+13500	+12000



(I) R = N_3
(II) R = NH_2
(III) R = CH_3COO

Es ist uns eine angenehme Pflicht, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Zuwendung von Mitteln zu danken.

Beschreibung der Versuche

3,4,6-Triacetyl-1-β-azido-d-glucosamin(2) (I)

Aus 1 g (etwa 15 mMol) Natriumazid und 2,5 g (etwa 15 mMol) Silbernitrat wird eine wässerige Silberazid-Suspension bereitet und je 2-mal mit Wasser, Alkohol, Äther und Chloroform gewaschen und dekantiert. Das chloroformfeuchte Salz wird in einem 100-ccm-Rundkolben mit einer Lösung von 2,25 g (5 mMol) Acetobrom-glucosamin-HBr[18]) in etwa 20 ccm Chloroform versetzt und unter Rückfluß und Wasserausschluß 30 Min. lang kräftig gekocht. Die Gelbfärbung des Reaktionsgemisches zeigt an, daß die Umsetzung alsbald einsetzt.

Das Gemisch wird vom gebildeten Silberbromid abgesaugt, mit wenig warmem Chloroform nachgewaschen und das Filtrat i. V. bei Zimmertemperatur bis zur Trockne eingeengt. Die gelben Kristalle der rohen Azidokomponente vom Schmp. 118° wiegen 1,5—1,6 g (90—95% d. Th.); sie werden aus 8—10 ccm warmem Alkohol rasch umkristallisiert. Der Schmelzpunkt steigt dabei auf 123°, Ausbeute 0,8—1,1 g (50—66% d. Th.). Weitere Umkristallisation beeinflußt die Eigenschaften nicht. Eine zweite Kristallfraktion zu isolieren gelingt nicht, da die in der alkoholischen Mutterlauge verbliebene Substanz während des Einengens (auch bei Zimmertemperatur) unter Dunkelfärbung Zersetzung erleidet.

Das reine Aceto-azido-d-glucosamin vom Schmp. 123° stellt hellgelbe Nadeln dar, die sich meist rosettenartig gruppieren. Sehr leicht löslich in Chloroform, Aceton, Essigester; leicht löslich in warmem Äthanol und in kaltem und warmem Methanol; schwerlöslich in kaltem Äthanol und in kaltem und warmem Wasser. In Äther und Petroläther unlöslich.

Zur Analyse wurde 48 Stunden über Phosphorpentoxyd bei 65° getrocknet.

$C_{12}H_{18}O_7N_4$ (330,3)	Ber. C 43,63	H 5,49	N 16,95
	Gef. » 43,87	» 5,44	» 16,83

$[\alpha]_D^{20} = -11{,}5°$ (Chloroform) (Mittelwert aus 25 Ablesungen).

Anisal-3,4,6-triacetyl-1-β-azido-d-glucosamin(2). Die Lösung von 33 mg (0,1 mMol) Aceto-azido-d-glucosamin in 1 ccm Methanol wird in einem kleinen Reagenzglas mit 1 ccm einer 0,1-molaren methylalkoholischen Anisaldehydlösung versetzt. Nach wenigen Stunden erstarrt die Flüssigkeit zu einem gelben Kristallbrei. Nach dem Absaugen und Waschen mit wenig kaltem Methanol wird aus etwa 2 ccm warmem Methanol umkristallisiert. Ausbeute 40 mg (90% d. Th.) Schmp. 134°. Zur Analyse wurde nochmals in der gleichen Weise umkristallisiert und bei 65° i. V. getrocknet.

$C_{20}H_{24}O_8N_4$ (448,4) Ber. N 12,50 Gef. N 12,53

p-Nitrobenzal-3,4,6-triacetyl-1-β-azido-d-glucosamin(2). 33 mg (0,1 mMol) Aceto-azido-d-glucosamin in 1 ccm Methanol werden mit der Lösung von 15 mg (0,1 mMol) p-Nitrobenzaldehyd in 1 ccm Methanol versetzt. Nach dem Stehen über Nacht im Eisschrank erstarrt die Flüssigkeit zu einem weißen Kristallbrei. Nach dem Absaugen und Waschen mit wenig kaltem Methanol wird aus etwa 2 ccm warmem Methanol umkristallisiert. Ausbeute 38 mg (88% d. Th.) Schmp. 102°. Die nochmals in der gleichen Weise umkristallisierte und bei 65° i. V. getrocknete Substanz wurde analysiert.

$C_{19}H_{21}O_9N_5$ (463,4) Ber. N 15,11 Gef. N 14,56

Salicylal-3,4,6-triacetyl-1-β-azido-d-glucosamin(2). 33 mg (0,1 mMol) Aceto-azido-d-glucosamin in 1 ccm Methanol geben mit 1 ccm einer 0,1 molaren methylalkoholischen Salicylaldehydlösung nach 3-tägigem Stehen im Eisschrank tiefgelbe Nadeln der Salicylverbindung. Nach dem Absaugen und Waschen mit wenig kaltem Methanol wird aus etwa 2 ccm warmem Methanol umkristallisiert. Ausbeute 35 mg (75% d. Th.). Schmp. 95°. Zur Analyse wurde nochmals in der gleichen Weise umkristallisiert und bei 65° i. V. getrocknet.

$C_{19}H_{22}O_8N_4$ (434,4) Ber. N 12,90 Gef. N 12,57

3,4,6-Triacetyl-d-glucose-1-β,2-diamin (II)

Die Lösung von 330 mg (1 mMol) Aceto-azido-d-glucosamin in 20 ccm reinem Essigester wird unter Zugabe von 33 mg Platinoxyd nach Adams in einer Schüttelbirne 2 Stunden lang hydriert. Das Gemisch wird vom reduzierten Platin abfiltriert, mit Essigester gut nachgewaschen und, falls das Filtrat durch

kolloidal gelöstes Platin noch eine Braunfärbung zeigt, durch eine aus Aluminiumoxyd nach Brockmann bestehende, etwa 2 cm lange kleine Adsorptionssäule gesaugt. Die nun vollkommen wasserhelle Lösung wird bei Zimmertemperatur i. V. bis zur Trockne eingeengt. Die zurückbleibenden weißen Kristalle werden in eine Extraktionshülse gebracht und mit abs. Äther unter Wasserausschluß erschöpfend ausgezogen. Die Extraktion nimmt gewöhnlich 3 Stunden in Anspruch, wobei etwa $^2/_3$ des Hydrierungsproduktes in den Äther übergehen. Der Rückstand ist eine schmutzigbraune schmierige Masse, die sich zur weiteren Verarbeitung nicht eignet. Der ätherische Auszug wird gut verschlossen für 3—5 Stunden in eine aus Eis-Kochsalz bestehende Kältemischung gestellt, die gebildeten Kristalle werden auf einem Filter gesammelt und in der Trockenpistole bei 65° getrocknet. Ausbeute 170 mg (55% d. Th.). Schmp. 88°. Gut löslich in Wasser, Äthanol, Methanol, Aceton, Chloroform, Essigester; schwerlöslich in Äther und Petroläther. Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung in der Hitze.

$C_{12}H_{22}O_7N_2$ (304,3)	Ber.	C 47,35	H 6,62	N 9,21
	Gef.	» 47,01	» 6,98	» 8,84

$[\alpha]_D^{20} = +44{,}5°$ (Chloroform) (Mittelwert aus 20 Ablesungen).

Dianisal-3,4,6-triacetyl-d-glucose-1-β,2-diamin. Die Lösung von 30 mg (0,1 mMol) Aceto-d-glucose-diamin in 1 ccm Methanol wird in einem kleinen Reagenzglas mit 2 ccm einer 0,1 molaren methylalkoholischen Anisaldehydlösung versetzt. Nach dem Stehen über Nacht im Eisschrank ist die Flüssigkeit zu einem weißen Kristallbrei erstarrt. Nach dem Absaugen und Waschen mit wenig kaltem Methanol wird aus etwa 2 ccm warmem Methanol umkristallisiert. Ausbeute 32 mg (60% d. Th.). Schmp. 198°. Zur Analyse wurde noch 2 mal in derselben Weise umkristallisiert und bei 110° i. V. getrocknet.

$C_{26}H_{32}O_9N_2$ (540,6)	Ber.	C 62,20	H 5,97	N 5,38
	Gef.	» 62,38	» 5,81	» 5,38

Di-p-nitrobenzal-3,4,6-triacetyl-d-glucose-1-β,2-diamin. 30 mg (0,1 mMol) Aceto-d-glucose-diamin in 1 ccm Methanol werden mit der Lösung von 30 mg (0,2 mMol) p-Nitrobenzaldehyd in 1 ccm Methanol versetzt. Nach 3-tägigem Stehen im Eisschrank erstarrt die Flüssigkeit zu einem Kristallbrei. Nach dem Absaugen und Waschen mit wenig Methanol wird aus etwa 2 ccm warmem Methanol umkristallisiert. Ausbeute 25 mg (44% d. Th.). Zur Analyse wurde noch 2 mal umkristallisiert und bei 110° i. V. getrocknet.

$C_{26}H_{26}O_{11}N_4$ (570,5) Ber. N 9,82 Gef. N 9,35

3,4,6-Triacetyl-β,d-glucosamin(2)-hydrochlorid. Die Lösung von 330 mg (1 mMol) Aceto-azido-d-glucosamin in 20 ccm 0,1 n-HCl wurde unter Zugabe von 33 mg Platinoxyd in einer Schüttelbirne 2 Stunden lang hydriert. Vom Platin wurde abfiltriert und das Filtrat unter gelinder Erwärmung i V. zur Trockne gebracht. Die durch Einengen des Filtrates gewonnene Kristallkruste wurde in wenig warmem Alkohol rasch gelöst und vom ungelösten Anteil abfiltriert. Dieser erweist sich als Ammoniumchlorid. Aus dem Filtrat kristallisiert in wenigen Stunden das Hydrochlorid aus. Weiße Nadeln, die sich im Kapillarrohr oberhalb 200° zersetzen. Gut löslich in Wasser, in den üblichen organischen Lösungsmitteln unlöslich. Zur Analyse wurde das Salz über Phosphorpentoxyd bei 110° i. V. getrocknet.

$C_{12}H_{20}O_8NCl$ (341,7)	Ber.	C 42,17	H 5,90	N 4,10
	Gef.	» 41,65	» 5,68	» 4,49

Zur Kenntnis einiger aliphatischer Bisthioäther des Cysteins

Von *Helmut Zahn* und *Klaus Traumann*)*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Eingelaufen am 13. Mai 1953)

(Mit 4 Figuren im Text)

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Bisthioäther der allgemeinen Formel

$$HOOC—CH(NH_2)—CH_2—S—(CH_2)^n—S—CH_2—CH(NH_2)—COOH$$

(für n = 2 bis 6) wurden aus Alkylenbromid und Cystein bei p_H 8 und 75° dargestellt. Schmelzpunkte und Löslichkeiten zeigen Oszillation, während der Gang der optischen Drehung komplizierter verläuft. Das Verhalten gegen Mineralsäuren, Alkalien, Oxydationsmittel und gegen Reagenzien auf organisch gebundenen Schwefel wurde untersucht. Von allen dargestellten Bisthioäthern wurden die Äthylester-hydrochloride, vom Äthylenbiscystein außerdem das Dibenzoyl-, das Bis-DNP- und das Dihydantoinderivat hergestellt.

Den ersten Bisthioäther des Cysteins glauben Van Ween und Hymann[1]) in der Djenkolsäure vorgefunden zu haben.

$$HOOC—CH(NH_2)—CH_2—S—CH_2—S—CH_2—CH(NH_2)—COOH$$

Wie die Formel jedoch zeigt, liegt zwischen den beiden Schwefelatomen nur eine Methylengruppe, so daß es sich nicht um einen Bisthioäther, sondern um ein Thioacetal handelt. V. du Vigneaud[2]) wies nämlich nach, daß sich die Djenkolsäure in glatter Reaktion aus Formaldehyd und Cysteinhydrochlorid aufbauen läßt. Echte Bisthioäther mit mehreren Kohlenstoffatomen zwischen den beiden Schwefelatomen vermuteten M. Harris und Mitarbeiter[3]) in Wollpräparaten, bei denen sie die Disulfidbrücken durch Reduktion in Sulfhydrylgruppen überführten und diese nun mit Alkylendibromiden reagieren ließen.

---

*) Diplomarbeit K. Traumann, Heidelberg 1953.

[1]) Recueil Trav. chim. Pays-Bas **54**, 493 (1935).

[2]) M. D. Armstrong u. V. du Vigneaud, J. biol. Chemistry **168**, 373 (1947).

[3]) W. I. Patterson, W. B. Geiger, L. R. Mizell, Milton Harris, J. Res. nat. Bur. Standards **27**, No. 1, S. 89 (1941), Research Paper No. 1405 und Textile Res. J. **11**, 379 (1941).

Den Umfang der Bisthioätherbildung in Wolle ermittelten sie aus dem Rückgang des Cystingehaltes, den sie mittels der Sullivan-Methode[4]) bestimmt hatten. Die Bisthioäther selbst isolierten sie jedoch nicht.

Im Jahre 1950 isolierte I. A. Schikanowa[5]) das Äthylen- und das Trimethylenbiscystein aus Menschenhaar, das vorher reduziert und dann alkyleniert wurde. Die Autorin machte jedoch keine genauen Angaben über die Versuche oder über die Eigenschaften dieser Substanzen.

Dagegen gelang B. Wollemann[6]) die Isolierung von fünf verschiedenen Bisthioäthern des Cysteins aus vorbehandelter Wolle. Bei diesen fünf Substanzen handelt es sich um die homologe Reihe mit zwei bis sechs Methylengruppen zwischen den beiden Schwefelatomen. Er stellte sie auch aus Cystein und den entsprechenden Alkylendibromiden dar. Er bewies die Identität an Hand der Zersetzungspunkte, der Elementaranalyse und der R_f-Werte auf dem Papierchromatogramm. Andererseits ließ aber Wollemann die genauen Synthesebedingungen der Bisthioäther, ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften sowie die Darstellung ihrer Derivate offen.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Untersuchung der von B. Wollemann dargestellten Bisthioäther des Cysteins, also um das Äthylen-, Trimethylen-, Tetramethylen-, Pentamethylen- und Hexamethylen-biscystein.

Die Darstellung der Bisthioäther des Cysteins geht von einem Äquivalent Alkylendibromid, zwei Äquivalenten Cysteinhydrochlorid und vier Äquivalenten Natriumbicarbonat aus. Man arbeitet bei weitgehendem Ausschluß von Luftsauerstoff, damit dieser das Cystein nicht zu Cystin oxydieren kann und damit gleich im Reaktionskolben das Alkylenbiscystein kristallin anfällt. Die Reaktionstemperatur darf bis höchstens 75° steigen, um den Abbau des Cysteins und des Alkylendibromids in möglichst kleinem Umfang zu halten. Die Reaktionszeit ist verschieden und muß am Verschwinden der Nitroprussidnatriumreaktion von Fall zu Fall ermittelt werden.

Es konnte allgemein festgestellt werden, daß die Mischung nur dann vollkommen durchreagierte, wenn ein geringer Überschuß des Alkylenbromids vorhanden war. Demnach war also mit dem Auftreten von halbseitig umgesetzten Alkylenbromiden (unter Bildung

[4]) M. X. Sullivan, Publ. Health Rep. **86** (1930).
[5]) I. A. Schikanowa, J. appl. Chem. (USSR) **23**, 667 (1950).
[6]) B. Wollemann, Dissertation, Heidelberg 1952; H. Zahn u. B. Wollemann, Die makromolekulare Chemie (im Druck).

von S-(ω-Bromalkyl)-cysteinen zu rechnen. Daß diese Monothioäther als Nebenprodukte tatsächlich anfallen, wurde durch die Ergebnisse eines Papierchromatogramms wahrscheinlich gemacht; in dem letzten Teil der fraktioniert eingeengten Mutterlauge des Äthylenbiscysteins war eine ninhydrinpositive Substanz zu erkennen, deren R_f-Wert fast doppelt so groß war als der des Äthylenbiscysteins ($R_f = 0{,}68 : R_Ä = 1{,}8$)*).

Steigert man bei Beginn der Synthese die Temperaturen zu schnell und überschreitet wesentlich die vorgeschriebenen 75°, so entwickeln sich leichtflüchtige, stark nach Knoblauch riechende Substanzen. Besonders deutlich traten diese Produkte bei der Synthese des Tri-, Tetra- und Pentamethylen-biscysteins auf, auch wenn die Reaktionstemperatur in den vorgeschriebenen Grenzen gehalten wurde.

Zur Charakterisierung wurden ihre Schmelzpunkte, ihre Löslichkeit in Wasser und die Schmelzpunkte ihrer Esterhydrochloride bestimmt. Die Werte sind aus Tab. 1 zu entnehmen.

Tab. 1

Bisthioäther	Schmp. (u. Zers.) (korr.)	Löslichkeit mg in 100 ccm H_2O bei 20°	Schmp. der Esterhydrochloride (korr.)
Äthylen-biscystein	284°	38	176°
Trimethylen- »	280°	90	172°
Tetramethylen- »	283°	7	181°
Pentamethylen- »	274°	38	148°
Hexamethylen- »	278°	5,5	171°

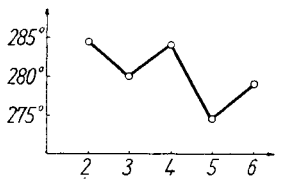


Fig. 1
Schmp. der Alkylenbiscysteine

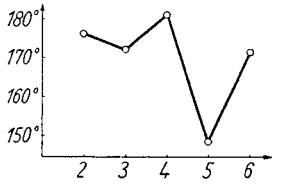


Fig. 2
Schmp. der Esterhydrochloride

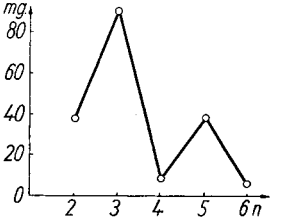


Fig. 3
Löslichkeit der Alkylenbiscysteine in Wasser bei 20°

Trägt man diese Daten in Diagrammen auf (Fig. 1, 2 und 3), so läßt sich erkennen, daß die Alkylenbiscysteine und ihre

*) Sämtliche R_f-Werte der vorliegenden Arbeit wurden mit 80-proc. Phenol als Lösungsmittel nach der aufsteigenden Methode auf Schleicher-Schüll-Papier Nr. 2043b ermittelt.

Esterhydrochloride mit ungradzahligen Alkylenketten einen tieferen Schmelzpunkt und eine höhere Löslichkeit haben, was bei aliphatischen Dicarbonsäuren schon lange bekannt war[7,8]). Bei Bis-α-aminosäuren ist aber dieser Tatbestand bis jetzt noch nicht festgestellt worden.

An Hand der Löslichkeiten der Bisthioäther des Cysteins läßt sich noch mehr aussagen: Die bei den natürlich vorkommenden Aminosäuren als Ausnahme bezeichnete Schwerlöslichkeit des Cystins (10 mg auf 100 ccm Wasser bei 20°) ist nicht auf den Disulfidcharakter zurückzuführen, sondern eine allgemeine Eigenschaft von Bis-α-aminosäuren. Denn nicht nur die hier aufgeführten Bisthioäther des Cysteins, sondern auch alle anderen bis jetzt bekannten Bis-α-aminosäuren haben in Wasser eine um zwei Zehnerpotenzen geringere Löslichkeit als die Monoaminosäuren. Es sind bekannt: das Lanthionin[9]), die Djenkolsäure[1]), das Homocystin[10]) und die Bis-α-aminosäuren von der allgemeinen Formel

$$HOOC—CH(NH_2)—(CH_2)_n—CH(NH_2)—COOH$$

wobei n die Werte 1, 2, 3, 4, 5 und 6 haben kann[11]).

Da die dieser Arbeit zugrunde liegenden Alkylen-biscysteine zwei optisch aktive Zentren an den α-C-Atomen besitzen und da sie ferner eine homologe Reihe bilden, interessierte es, den Gang der Drehung des polarisierten Lichts festzustellen. Hierzu war es nötig, bei der Synthese optisch aktives Cystein zu verwenden und eine Racemisierung zu verhindern.

Weil nun Aminosäuren sich verhältnismäßig leicht racemisieren, war die Gefahr der Bildung von optisch inaktiven Produkten in unserem Falle nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Um deswegen sicher zu gehen, wurden bereits beschriebene, auf anderem Wege dargestellte Monothioäther des Cysteins unter unseren Synthesebedingungen hergestellt und ihre optische Aktivität mit den Literaturwerten verglichen.

Das (—) S-Methyl-l-cystein war von V. du Vigneaud[12]) auf zwei verschiedenen Wegen hergestellt worden: Einmal aus l-Cysteinnatrium und Methyljodid in flüssigem Ammoniak sowie aus l-Cystein-hydrochlorid und Dimethylsulfat in Bariumhydroxydlösung. In der vorliegenden Arbeit ging die Synthese von l-Cysteinhydrochlorid, Methyljodid und Natriumbicarbonat bei 40° aus.

[7]) A. v. Baeyer, Ber. dtsch. chem. Ges. **10**, 1286 (1877).
[8]) H. Pauly, Z. anorg. allg. Chem. **119**, 271 (1921).
[9]) M. J. Horn, D. B. Jones u. S. J. Ringel, J. biol. Chemistry **144**, 93 (1942).
[10]) L. W. Butz u. V. du Vigneaud, J. biol. Chemistry **99**, 135 (1932/33).
[11]) Beilstein's Handb. d. org. Chemie IV, 486ff.
[12]) V. du Vigneaud, H. S. Loring u. H. A. Craft, J. biol. Chemistry **105**, 481 (1934).

Das (—)S-äthyl-l-cystein bildet sich nach Brenzinger[13]) und nach Mayer und Neuberg[14]) aus Quecksilbercystein-mercaptid und Äthyljodid in siedendem Alkohol. Wir stellten es aus Cysteinhydrochlorid, Äthylbromid und Natriumbicarbonat im Einschlußrohr bei 85° dar.

Tab. 2

Substanz (in Wasser)	$(a)_D$	Temp.	Konz.%
S-Methylcystein nach du Vigneaud			
a) fl.NH_3, CH_3J	—35,2°	25°	1
b) $Ba(OH)_2$, $(CH_3)_2SO_4$	—36,0°	26°	1
eigene Messung ($NaHCO_3$, CH_3J, 40°)	—34,5°	20°	5
S-Äthylcystein			
nach Brenzinger	—28,3°	ohne Angabe	5
nach Mayer u. Neuberg	—25,9°	»	4,5
eigene Messung	—25,8°	20°	5

Aus Tab. 2 geht hervor, daß unter den von uns gewählten Darstellungsbedingungen (p_H 8 und Temperaturen bis 85°) keine Racemisierung erfolgt. Man darf deswegen auch annehmen, daß die Alkylen-biscysteine der vorliegenden Arbeit ihre volle optische Aktivität besitzen, deren Werte aus der Tab. 3 zu ersehen sind.

Tab. 3

Alkylenbis--l-cystein	$(a)_D$	Lösungsmittel	Temp.	Konz.%
Äthylen-	+8,5°	1 n HCl	20°	5
Trimethylen-	—5,2°	»	20°	5
Tetramethylen-	—2,5°	»	20°	5
Pentamethylen-	—1,3°	»	20°	4
Hexamethylen-	Null	2 n HCl	20°	0,8

Der auffallende positive Drehwert des Äthylen-bis-l-cysteins steht nicht allein in der Reihe der Cystinabkömmlinge: Auch das l-Lanthionin[15]) und das l-Cystein-hydrochlorid[16]) drehen nach rechts. Auf Grund dieser Tatsachen ist der Schluß von Van Ween und Hyman[1]), daß aus dem negativen Drehwert der Djenkolsäure seine l-Konfiguration folge, nicht zulässig. Der Beweis der l-Konfiguration konnte erst durch die Synthese aus l-Cystein erbracht werden (du Vigneaud[2,17]).

[13]) K. Brenzinger, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **16**, 563 (1892).
[14]) P. Mayer u. C. Neuberg, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **44**, 489 (1905).
[15]) G. B. Brown u. V. du Vigneaud, J. biol. Chemistry **140**, 767 (1941).
[16]) J. C. Andrews, J. biol. Chemistry **69**, 209 (1926).
[17]) V. du Vigneaud u. W. I. Patterson, J. biol. Chemistry **114**, 533 (1936).

Errechnet man aus den in Tab. 3 aufgeführten spezifischen Drehungen die Molekulardrehungen, stellt sie mit denen des Cystins und der Djenkolsäure zusammen (Tab. 4) und trägt sie auf einem Diagramm auf (Fig. 4), so erhält man einen unregelmäßigen Kurvenzug, der bei analogen Diagrammen (molekulare Drehung homologer Reihen) früher schon festgestellt werden konnte. H. Pauly[8]) bezeichnete diese Erscheinung bei homologen Acylestern des l-Menthols als „doppelte Oszillation". Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte J. Kenyon[18]), der die homologen Äther und Ester von optisch aktiven sekundären Alkoholen an vielen Beispielen untersuchte. Eine zusammenfassende Darstellung über die optische Drehung homologer Reihen findet sich bei K. Freudenberg[19]).

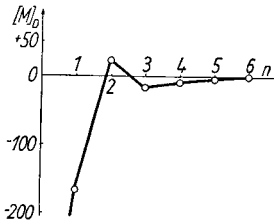


Fig. 4
Abhängigkeit der mol. Drehung von der Anzahl n der Methylengruppen

Tab. 4

Substanz	$(a)_D$	Lösungsmittel	Molgew.	molare Drehung
Cystin	—213°	1 n-HCl	240,4	—511
Djenkolsäure	— 65°	»	254,4	—165
Äthylen-biscystein	+ 8,5°	»	268,4	+ 22,7
Trimethylen-biscystein	— 5,2°	»	282,4	— 14,7
Tetramethylen-biscystein	— 2,5°	»	296,4	— 7,4
Pentamethylen-biscystein	— 1,3°	»	310,5	— 4,0
Hexamethylen-biscystein	Null	2 n-HCl	324,5	Null

Verhalten gegen Mineralsäuren, Alkalien und Oxydationsmittel

Die große Ähnlichkeit der Alkylen-biscysteine mit Cystin ist nur in den physikalischen Eigenschaften, wie Löslichkeit und hohem Schmelzpunkt, ausgeprägt; die Unterschiede im chemischen Verhalten sind dagegen beträchtlich, was wegen der verschiedenartigen Schwefelbindung erklärlich ist. So darf man erwarten, daß die Bisthioäther von starken konzentrierten Säuren gespalten werden,

[18]) Trans. Faraday Soc. **26**, 439 (1930).
[19]) K. Freudenberg, Stereochemie, S. 422, Leipzig u. Wien 1933.

während Cystin dabei ziemlich lange erhalten bleibt, daß aber im alkalischen Milieu die Bisthioäther stabiler sind als das alkaliempfindliche Cystin.

Die von Butz und du Vigneaud[9]) durchgeführte Spaltung des Methionins mit 18n-Schwefelsäure ließ sich auch mit Erfolg auf das Äthylen-biscystein übertragen. Der Verlauf der Spaltung wurde papierchromatographisch untersucht; es ergab sich:

Nach einstündiger Behandlung mit 18n-Schwefelsäure bei 100° war die Hauptmenge des Bisthioäthers verschwunden; dafür hatte sich viel Cystin und eine ninhydrinpositive Substanz ($R_f = 0{,}59$) gebildet; daneben entstanden in kleinen Mengen noch andere ninhydrinpositive Substanzen ($R_f = 0{,}50$ und 0,38), von denen die zweite nach einer weiteren Stunde verschwand. Dafür erschien zur selben Zeit eine vierte mit Ninhydrin reagierende Substanz, die vollständig mit der Lösungsmittelfront gewandert war. Das so entstandene Gemisch aus Cystin und den anderen drei Substanzen (R_f: 1; 0,59; 0,50) blieb bis zur 18-stündigen Behandlung mit Schwefelsäure erhalten. Daneben trat mit der Länge der Reaktionsdauer ein immer heftiger werdender Geruch nach Knoblauch auf.

(Dividiert man die oben angegebenen R_f-Werte durch den R_f-Wert des Äthylen-biscysteins — 0,29 —, so erhält man Verhältniszahlen, die angeben, um wieviel schneller die Spaltprodukte auf dem Chromatogramm gelaufen sind als die Grundsubstanz. Diese Verhältniszahlen seien hier $R_Ä$-Werte genannt.)

R_f-Werte	$R_Ä$-Werte
1,00	3,34
0,59	2,03
0,50	1,72
0,38	1,31
0,29	1,00

Nach dieser qualitativen Untersuchung wurde die Menge des gebildeten Cystins in einem besonderen Ansatz kolorimetrisch nach der Methode von Folin und Marenzi[20]) bestimmt. Danach erhielt man bei der Behandlung des Äthylen-biscysteins mit 18n-Schwefelsäure bei 100° in einer Stunde 38,8% des theoretisch sich bildenden Cystins.

Gegen verd. Säuren sind die Bisthioäther verhältnismäßig stabil. Die bei der Proteinhydrolyse übliche 6n-Schwefelsäure spaltet nämlich bei einer Temperatur von 100° in einer Zeit von 16 Stunden nur 0,3% des Äthylen-biscysteins.

[20]) O. Folin u. A. D. Marenzi, J. biol. Chemistry **83**, 103 (1929).

Die Beständigkeit der Bisthioäther des Cysteins im alkalischen Milieu ist bedeutend größer als die des Cystins. Während Cystin als Proteinbaustein in Lanthionin[21]) umgewandelt wird und im freien Zustand noch stärkeren Abbau erleidet[22]), hält Äthylen-biscystein ein einstündiges Erhitzen in 4-proc. Barytlauge bei 100° gut aus. Erst nach 2 Stunden bilden sich Nebenprodukte, deren Menge mit der Dauer der Reaktion auf Kosten des Bisthioäthers zunimmt. Auf dem Papierchromatogramm ist als hauptsächliches Zersetzungsprodukt eine ninhydrinpositive Substanz festzustellen, deren R_f-Wert bei 0,51 liegt ($R_{\ddot{A}} = 1{,}7$). Bis zu einer Erhitzungsdauer von 18 Stunden bleibt noch ein geringer Teil des Bisthioäthers bestehen, doch zeigt sich eine weitgehende Zersetzung nicht nur auf dem Papierchromatogramm, sondern auch dadurch, daß immer größere Mengen eines nach Knoblauch riechenden flüchtigen Körpers und eine immer stärker werdende Gelbfärbung der Reaktionsmischung auftreten.

Da die Bisthioäther im Molekül zwei zweiwertige Schwefelatome tragen, ist damit zu rechnen, daß Oxydationsmittel die Wertigkeit dieses Schwefels unter Bildung von Sulfoxyden, Sulfonen und Sulfosäuren heraufsetzen.

Die Wirkung von Oxydationsmitteln, wie Peressigsäure oder Wasserstoffperoxyd läßt sich mittels der Papierchromatographie qualitativ überblicken.

Bei Anwendung von 4 Molen Peressigsäure auf 1 Mol Äthylen-biscystein ergab sich kein einheitliches Oxydationsprodukt, sondern ein Gemisch von drei mit Ninhydrin reagierenden Substanzen mit den R_f-Werten

	R_f	$R_{\ddot{A}}$
1.	0,06	0,18
2.	0,13	0,39
3.	0,18	0,53

Verwendet man dagegen Wasserstoffperoxyd (4 Mol auf 1 Mol Äthylen-biscystein) in verd. Salzsäure, so ergeben sich drei Substanzen mit den R_f-Werten

	R_f	$R_{\ddot{A}}$
1.	0,06	0,18
2.	0,095	0,28
3.	0,13	0,39

[21]) M. J. Horn, D. B. Jones u. S. R. Ringel, J. biol. Chemistry **138**, 141 (1941); **144**, 87, 93 (1942).

[22]) Vgl. H. Zahn, Leder **1**, 265 (1950); **2**, 8 (1951).

Läßt man jedoch Wasserstoffperoxyd in ammoniakalischer Lösung im Überschuß einwirken, so entsteht nur die eine Substanz mit dem R_f-Wert 0,06 ($R_Ä = 0{,}18$).

Neben diesen orientierenden Vorversuchen wurde die Oxydierbarkeit der Alkylen-biscysteine quantitativ verfolgt. Die von Okuda[22a]) auf Cystin angewendete Titration mittels Bromat in stark salzsaurer Lösung ergab auch bei den Bisthioäthern des Cysteins reproduzierbare Ergebnisse. Aus der Tab. 4a ersieht man die verbrauchten Äquivalente Bromat-Lösung pro Mol Bisthioäther und die damit erreichte Oxydationsstufe des Schwefels.

Tab. 4a

Verbindung	Äquivalente Bromat	Oxydationsstufe des Schwefels
Cystin	10	Sulfonsäure (Cysteinsäure)
Äthylen-biscystein	4	Sulfoxyd
Tri-methlen- »	8	Sulfon
Tetra- » »	8	Sulfon
Penta- » »	8	Sulfon
Hexa- » »	8	Sulfon

Die von R. Fritze[23]) festgestellte durchgreifende Wirkung von 1,5n-Salpetersäure bei 70° auf Tyrosin konnte am Äthylen-biscystein nicht beobachtet werden. Noch nach 20-stündiger Behandlung mit diesem Reagens war das Äthylenbiscystein unverändert nachweisbar; erst nach 100 Stunden war der Bisthioäther zerstört. Ein Geruch nach Blausäure, wie ihn R. Fritze beim Tyrosin und beim Cystin beobachtete, war auch dann nicht zu bemerken.

Aus den vorgehenden Versuchen ergibt sich, daß eine durchgreifende Veränderung der Bisthioäther nur von starken Oxydationsmitteln, wie Peroxyden und Brom u. a. erreicht werden kann.

Verhalten gegen analytische Reagenzien

Eine in der Aminosäurechemie sehr wichtige Reaktion, die Blaufärbung mit Ninhydrin, kennzeichnet die Alkylen-biscysteine als Aminoderivate. Dagegen zeigen sie mit für Cystin spezifischen Reagenzien keine Reaktion, da sie ja an Stelle der reaktionsfreudigen Disulfidbindung die stabilere Thioäthergruppierung besitzen. Die Tab. 5 zeigt die Reaktionen der Bisthioäther im Vergleich zum Cystein, Cystin und der Djenkolsäure.

[22a]) Okuda, J. Coll. Agric. Tokyo Imp. Univ. **7**, 69—70 (1919).
[23]) R. Fritze, Diplomarbeit, Heidelberg 1951.

Tab. 5

Substanz	$FeCl_3$	Nitropruss. ohne KCN	Nitropruss. mit KCN	Phosphor-9-wolframsre. ohne Sulfit	Phosphor-9-wolframsre. mit Sulfit	Plumbit 2 Min., 100°	18n-H_2SO_4, dann Phosphor-9-wolframsre. mit Sulfit
Cystein	+	+	+	+	+	+	+
Cystin	—	—	+	—	+	+	+
Djenkolsäure	—	—	—	—	—	+	+
Bisthioäther	—	—	—	—	—	—	+

Die Reaktion des Cystins mit alkalischer Plumbitlösung[24]) verläuft bei 100° in weniger als in einer halben Minute. Es bildet sich dabei schwarzes Bleisulfid, das teilweise kolloidal in Lösung bleibt. Genau so reagiert die Djenkolsäure. Die Bisthioäther des Cysteins jedoch geben nach 2 Min. Kochen in alkalischer Plumbitlösung keinen Niederschlag, wohl aber, wenn man länger erhitzt. Äthylen-biscystein ergibt nach 5 Min. eine graue Trübung, die immer stärker wird und nach 20 Min. einen Niederschlag von nadelförmigen, doppelbrechenden Kristallen bildet, die mit bloßem Auge gut sichtbar sind. Der Niederschlag in der Gesamtheit sieht grau aus, die darüberstehende Lösung ist gelb gefärbt.

Im Gegensatz zum Äthylen-biscystein entstehen aus den anderen vier Bisthioäthern keine nadeligen Kristalle, sondern erst nach ein oder zwei Stunden Erhitzen im kochenden Wasserbad gelbe, amorphe Niederschläge.

In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, daß Methionin, ein Monothioäther, nach 6 Stunden Erhitzen mit alkalischer Plumbitlösung — bei 100° — keine Verfärbung und keinen Niederschlag gibt.

Die Tab. 6 faßt die eben geschilderten Reaktionen zusammen.

Tab. 6

Substanz (bei 100°)	Zeit	Niederschlag	Lösung
Cystein, Cystin, Djenkolsäure	0,5—2 Min.	schwarz, amorph	dunkel
Äthylen-biscystein	10—20 Min.	grau, nadelf. Krist.	gelb
Tri-, Tetra-, Penta-, Hexamethylen-biscystein	1—2 Stdn.	gelb, amorph	gelb
Methionin	6 Stdn.	kein Niederschlag	farblos

[24]) D. Stadthagen, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **9**, 131 (1885).; A Niemann, Liebigs Ann. Chem. **187**, 105 (1877).

Derivate der Bisthioäther

Von allen 5 Alkylen-biscysteinen der vorliegenden Arbeit wurden die Esterhydrochloride dargestellt. Ihre Schmelzpunkte sind aus Tab. 1 und aus Fig. 3 zu ersehen.

Weiterhin wurden vom Äthylenbiscystein das Dibenzoylderivat, das Dihydantoin und das Bis-dinitrophenyl-Derivat hergestellt.

Somit dürften am α-Aminosäure-charakter der Bisthioäther des Cysteins keine Zweifel mehr bestehen.

Beschreibung der Versuche

1. Die Bisthioäther des Cysteins

Die für die Darstellung der fünf Alkylenbiscysteine gewählten Versuchsdaten sind aus Tab. 7 zu entnehmen.

Tab. 7

Bisthioäther	Kolben-Inh. ccm	Cysteinhydrochl. g	Alkylendibromid g	$NaHCO_3$ g	H_2O ccm	C_2H_5OH ccm	Ausbeute g	Ausbeute %
Äthylenbis-cystein	1000	31,3	18,8	34,0	400	100	20	75
Trimethylen- »	500	6,26	4,32	6,8	150	50	2,5	45
Tetramethylen- »	500	6,26	4,6	6,8	150	75	3,8	64
Pentamethylen-»	250	3,13	2,3	3,4	75	50	0,6	20
Hexamethylen- »	500	9,35	7,33	10,5	150	150	4,3	44

Die Synthese verläuft im einzelnen folgendermaßen: In einem Dreihalskolben, der mit einem mechanischen Rührer, einem Rückflußkühler (durch den ein Gaseinleitungsrohr bis kurz über die Flüssigkeitsoberfläche führt) und einem Tropftrichter ausgestattet ist, wird die Luft durch Kohlensäure oder Stickstoff verdrängt. Durch den Tropftrichter läßt man hintereinander einlaufen: 1. Das Cysteinhydrochlorid in der gerade nötigen Menge Wasser (2—4 ccm/g) gelöst, 2. das Natriumbicarbonat, das im Rest der in der Tab. 7 angegebenen Wassermenge aufgelöst ist und 3. das Alkylendibromid, gelöst in Äthylalkohol. Man wartet ab, bis die anfänglich stürmische CO_2-Entwicklung aufgehört hat und erwärmt dann innerhalb von 30—40 Min. auf höchstens 75° im Wasserbad. Je nach der Löslichkeit des Bisthioäthers (siehe Tab. 8) fällt dieser früher oder später aus (nach 20 Min. bis 2 Stunden).

Nach etwa 3 Stunden wechselt man den Tropftrichter gegen einen Schliffstopfen aus und entnimmt mit einer Pipette eine Probe des Reaktionsgemisches, das mit Ammoniak und frischer Nitroprussidnatriumlösung auf Anwesenheit von noch nicht umgesetztem Cystein geprüft wird. Findet man auf diese Weise noch Cystein, so muß noch ein Tropfen Alkylendibromid zugesetzt werden. Man muß auch gegen Ende der Synthese den p_H-Wert prüfen, da die Umsetzung an der

SH-Gruppe nur bei p_H 8 genügend schnell verläuft. Hat also die Mischung schon vor Ende der Synthese p_H 6 oder 7 erreicht, so läßt sich mit einer Spatelspitze Natriumbicarbonat der geforderte p_H-Wert wiederherstellen. Verläuft die Reaktion einer Probe auf Cystein schließlich negativ, so wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und filtriert. Der Niederschlag stellt die Hauptmenge des Bisthioäthers dar, von dem sich jedoch noch eine weniger reine zweite Fraktion aus der Mutterlauge gewinnen läßt.

Die Ausbeuten und Analysen der aus Wasser umkristallisierten Alkylenbiscysteine sind aus Tab. 8 zu ersehen.

Tab. 8

Bisthioäther	%Ausbeute	C ber.	C gef.	H ber.	H gef.
Äthylen-biscystein	75	35,81	36,18	6,01	6,22
Trimethylen- »	45	38,29	38,36	6,43	6,54
Tetramethylen- »	64	40,52	40,62	6,80	6,70
Pentamethylen- »	20	42,52	42,32	7,14	7,16
Hexamethylen- »	44	44,42	44,57	7,46	7,70

Ergänzend ist noch anzugeben, daß alle Bisthioäther aus Wasser umzukristallisieren sind, mit Ausnahme des Hexamethylenbiscysteins, das wegen seiner geringen Löslichkeit in heißem Wasser nur durch Umfällen aus Ammoniak mit Essigsäure zu reinigen ist.

Findet sich trotz weitgehendem Ausschluß von Luftsauerstoff während der Synthese noch etwas Cystin in den Alkylen-biscysteinen, so löst man die Substanz in verd. Ammoniak, setzt eine Spatelspitze Kaliumcyanid hinzu und säuert nach 30 Min. wieder mit Essigsäure an. Der Niederschlag muß einige Zeit darauf abfiltriert und gut ausgewaschen werden.

2. *S-Methylcystein.* Ein 250-ccm-Dreihalskolben, der mit einem Rückflußkühler, einem Tropftrichter und einem Gaseinleitungsrohr ausgestattet ist, wird mit sauerstofffreiem Kohlendioxyd gefüllt und dann mit folgenden Lösungen hintereinander beschickt: 3,15 g Cysteinhydrochlorid in 15 ccm Wasser; 3,4 g Natriumbicarbonat in 50 ccm Wasser und 5 g Methyljodid in 60 ccm Äthylalkohol. Das durch die Lösung perlende Kohlendioxyd sorgt für eine gründliche Durchmischung und erübrigt so einen mechanischen Rührer. Hat die anfängliche heftige Gasentwicklung nachgelassen, heizt man den Reaktionskolben auf 40° langsam auf. Nach einer Stunde vertauscht man den Tropftrichter gegen einen Schliffstopfen und entnimmt aus dem mit ihm verschlossenen Kolbenhals eine Probe, die mit Ammoniak und Nitroprussidnatriumlösung auf freies Cystein geprüft wird. Fällt diese Reaktion negativ aus, so neutralisiert man die abgekühlte Lösung genau auf p_H 7 und dampft sie i. V. ein. Den Rückstand löst man in wenigen ccm Wasser und fällt daraus das S-Methylcystein durch Zusatz der doppelten Menge Äthylalkohol und nachfolgende Eiskühlung. Dieser Reinigungsprozeß wird viermal wiederholt. Ausbeute 700 mg = 20% d. Th. Schmp. 251° (korr.).

$[\alpha]_D = -34{,}5°$ (20°, c = 5% in Wasser).

$C_4H_9O_2NS$(135.18) Ber. C 35,55 H 6,71
Gef. » 35,54 » 6,61

3. *S-Äthylcystein.* Ein Bombenrohr von 50 cm Länge und 2 cm Innendurchmesser wird mit folgenden Substanzen beschickt:

3,13 g Cysteinhydrochlorid,
3,4 g Natriumbicarbonat,
5 g Äthylbromid
30 ccm Wasser,
15 ccm Äthylalkohol.

Nachdem die Luft durch ein inertes Gas verdrängt ist, schmilzt man das Rohr zu und schüttelt es 3 Stunden lang in einem Bombenofen bei 85°. Nach dem Abkühlen wird die Bombe vorsichtig geöffnet und der Inhalt i. V. bis auf 8 ccm eingeengt. Dieses Konzentrat versetzt man mit 180 ccm Äthylalkohol und stellt es 3 Stunden in Eis. Der dabei ausfallende Niederschlag besteht aus Natriumbicarbonat. Das Filtrat davon wird i. V. auf 5 ccm eingedampft, mit 3 ccm Äthylalkohol versetzt, auf dem Wasserbad bis zum Verschwinden der Trübung erwärmt und zwecks langsamen Abkühlens gegen Wärmeabstrahlung isoliert. Der dabei auftretende Niederschlag wurde abfiltriert und aus Wasser-Äthylalkohol-Gemisch (1:1) umkristallisiert. Ausbeute 300 mg = 10% d. Th. Schmp. 229°.

$[\alpha]_D^{20} = -25{,}8°$ (c = 5% in H_2O).

$C_5H_{11}O_2NS$(149,21) Ber. C 40,22 H 7,44
Gef. » 39,83 » 7,52

4. *Diäthylester-dihydrochloride der Bisthioäther*

0,5 g Alkylen-biscystein wird mit 50 ccm konz. äthylalkoholischer Salzsäure, die unter völligem Ausschluß von Wasser hergestellt wurde, übergossen und über Nacht am Rückfluß gekocht. In die abgekühlte Lösung wird unter Wasserausschluß Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet und die Lösung i. V. langsam unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit eingeengt. Die Ester-hydrochloride der Biscysteine mit geradzahliger Alkylenkette fielen in Form von Nadeln schon beim Einengen der salzsauren alkoholischen Lösung aus. Bei den beiden anderen Ester-hydrochloriden mußte die Lösung bis zur Trockne eingedampft werden.

Das Trimethylen-biscysteinderivat wurde dadurch gereinigt, daß seine Lösung in abs. Alkohol (5 ccm) bei Eiskühlung mit trockenem Salzsäuregas gesättigt wurde. Erst nach 24 Stunden Stehen im Eisschrank schied sich das gereinigte Derivat aus.

Das Ester-hydrochlorid des Pentamethylen-biscysteins war nur dadurch zu reinigen, daß man es aus seiner Lösung in abs. Äthylalkohol mit Petroläther ausfällte. Die zuerst als Öl ausfallende Substanz konnte durch Reiben schließlich kristallin erhalten werden.

Ausbeuten und Analysenwerte sind aus der Tab. 9 zu entnehmen.

Tab. 9

Diäthylester-dihydrochlorid von	%Ausbeute	C ber.	C gef.	H ber.	H gef.
Äthylen-biscystein	81	36,27	36,25	6,59	6,61
Trimethylen- »	34	37,95	38,16	6,86	7,16
Tetramethylen- »	62	39,52	38,87	7,11	7,15
Pentamethylen- »	7	42,00	41,27	7,34	7,41
Hexamethylen- »	71	42,37	42,15	7,56	7,71

5. Äthylenbiscystein-dihydantoin

Dieses Derivat wurde nach der für Aminosäuren allgemein gültigen Vorschrift von W. J. Boyd[25]) dargestellt. 0,5 g Äthylen-biscystein werden in 100 ccm kochendem Wasser aufgeschlämmt; in die mechanisch gerührte Suspension gießt man eine gesättigte Lösung von 0,4 g Kaliumcyanat in Wasser und behandelt $^1/_2$ Stunde auf dem kochendem Wasserbad. Danach läßt man erkalten und neutralisiert die Lösung mit verd. Salzsäure, säuert mit 1 ccm konz. Salzsäure an und dampft die Lösung auf dem Wasserbad zur Trockne ein. Der Rückstand wird im Soxhlet mit abs. Äthylalkohol extrahiert; die erhaltene Lösung wird wiederum auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft und das so erhaltene Produkt 4-mal aus Wasser umkristallisiert. Die Substanz kristallisiert in Nadeln (beim ersten Umkristallisieren wurden quadratische Blättchen erhalten) und schmilzt bei 226°. Ausbeute 120 mg (20% d. Th.).

$C_{10}H_{14}O_4N_4S$(286,30)	Ber.	C 37,72	H 4,43
	Gef.	» 37,25	» 4,41

6. Äthylen-bis-(N-dinitrophenylcystein)

1 g Äthylen-biscystein werden in 100 ccm 2-proc. Natriumbicarbonatlösung suspendiert und mit 1,5 g 2,4-Dinitrofluorbenzol versetzt; mechanisches Rühren verhindert das Absetzen der Suspension. Man läßt das Gemisch 2 Stunden bei 40° reagieren, kühlt auf Zimmertemperatur ab und äthert das noch vorhandene Dinitrofluorbenzol aus. Anschließend wird das Dinitrophenyl-Derivat mit Salzsäure ausgefällt und aus der milchigen Emulsion mit Äther wieder aufgenommen. Die mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung wird i. V. eingedampft. Die dabei erhaltene ölige Substanz erstarrt beim Kühlen in Eis zu einer glasharten Masse. Zur Reinigung wurde sie in Eisessig gelöst und mit Wasser fraktioniert ausgefällt. Die mittlere Fraktion wurde darauf in Äthylalkohol gelöst und wieder mit Wasser ausgefällt. Die Mittelfraktion davon wurde papierchromatographisch auf Einheitlichkeit geprüft; obwohl sie bei Zimmertemperatur getrocknet wurde, enthielt sie noch Wasser; versuchte man sie bei höherer Temperatur zu trocknen, so zersetzte sich die Substanz teilweise. Schmp. unscharf bei 50° (bei 20° getrocknet).

$C_{20}H_{20}O_{12}N_6S_2 + 2H_2O$(636,56)	Ber.	C 42,10	H 4,20
	Gef.	» 42,44	» 4,24

7. Äthylen-bis(N-benzoyl-cystein)

0,5 g Äthylen-biscystein werden in 20 ccm 2n-Natronlauge gelöst, im Eisbad gekühlt und tropfenweise unter heftigem Schütteln mit 3 ccm Benzoylchlorid versetzt. Hierauf stellt man das breiige Gemisch in den Eisschrank und säuert am nächsten Tag mit verd. Salzsäure deutlich an. Der abfiltrierte Niederschlag wird zur Entfernung der anorganischen Bestandteile zweimal aus Wasser umkristallisiert und dann zur Abtrennung der Benzoesäure im Soxhlet mit Benzol extrahiert. Das Rohprodukt läßt sich aus Wasser umkristallisieren und fällt dabei in Form feiner Nadeln an, die bei 158° schmelzen.

$C_{22}H_{24}O_6N_2S_2$(476,55)	Ber.	C 55,45	H 5,075
	Gef.	» 55,80	» 5,19

[25]) W. J. Boyd, Biochem. J. **27**, 1842 (1933).

Umamidierung, Umlagerung und Spaltung von Sulfamiden

Von *Dieter Klamann* und *Gertrude Hofbauer*

(Aus dem Institut für organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Wien)

(Eingelaufen am 20. Mai 1953)

Übersicht:

I. Umamidierung durch Salze primärer und sekundärer Basen.
II. Umlagerung und Spaltung durch Salze tertiärer Basen.
III. Sulfamid-Spaltung durch Ansolvosäure-Katalyse.
IV. Über die Haftfestigkeit der SO_2-N-Bindung.
V. Die Reaktionsmechanismen.

Untersuchungen des einen von uns über die Einwirkung von Salzen organischer Basen auf Carbon- und Sulfosäurederivate[1]) bestätigten wiederum, daß diese Salze ausgesprochen kationisch wirksam sein dürften. Auch die bekannte Tatsache, daß Aminhydrohalogenide[2]) und besonders Pyridinhydrochlorid[3]) relativ leicht Phenoläther zu spalten vermögen, läßt auf eine derartige Reaktionsweise schließen.

Andererseits hat sich bei unseren Untersuchungen über den Reaktionsmechanismus der Spaltung von Aryl-sulfamiden durch Säuren[4]) wieder ergeben, daß diese Sulfosäure-Derivate wesentlich leichter mit kationisch wirkenden Agentien reagieren als mit anionisch wirksamen. Auf Grund des von uns aufgestellten Spaltungsschemas[4]) in Kombination mit den Untersuchungen über die Reaktionsweise der Aminsalze vermuteten wir, daß Sulfamide mit Salzen primärer und sekundärer Amine unter Umamidierung reagieren müßten, während mit den freien Aminen keine Reaktion eintreten dürfte. Ähnlich verlaufende Spalt- und Umlagerungsreaktionen vermuteten wir bei Einwirkung von Salzen tertiärer Amine.

[1]) D. Klamann, Mh. Chem. **83**, 1398 (1952).
[2]) A. Klemenc, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1371 (1916); E. A. Zofin u. K. A. Tschchikowadse, Chem.-pharmaz. Ind. (russ.) **1932**, 376; Chem. Zbl. **1933**, II, 3118; A. P. 2100228; Chem. Zbl. **1938**, I, 1660.
[3]) V. Prey, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1219 (1941); **75**, 350, 445, 537 (1942).
[4]) D. Klamann u. G. Hofbauer, Mh. Chem. **84**, 62 (1953).

Die nachstehend beschriebenen Untersuchungen ergaben die volle Bestätigung unserer Annahme[5]), wodurch nicht nur die von uns dargelegte Theorie der Reaktionsweise von Sulfamiden[4]), sondern auch die der Salze organischer Basen eine weitere beträchtliche Erhärtung erfährt.

I. Umamidierung von p-Toluol-sulfamiden

Zur Umamidierung der Sulfamide haben wir die p-Toluol-sulfonyl-Derivate primärer und sekundärer aliphatischer, aromatischer und gemischt aliphatisch-aromatischer Amine mit den Hydrochloriden entsprechender Basen am günstigsten bei Temperaturen nahe über dem Schmelzpunkt der Gemische umgesetzt (vgl. Tab. 1 und 2).

Tab. 1

Umamidierung von p-Toluol-sulfamid, -anilid und -N-äthylanilid

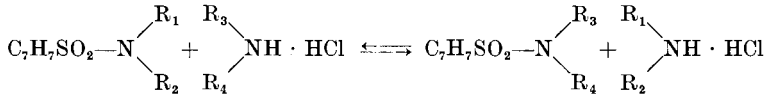
p-Toluol-sulfamid Mol	Amin.HCl Mol	Zeit Min.	Temp. (Grad)	gebildetes Sulfamid % d. Th.	wiedergew. Sulfamid % d. Eins.
Anilid 0,05	Diphenylamin 0,1	30	200—210	26,0	68,3
» 0,05	N-Äthylanilin 0,1	35	180—190	10,2	88,6
» 0,05	Diäthylamin 0,1	30	175—197	0,0	97,4
N-Äthylanilid 0,05	Anilin 0,1	25	195—205	64,8	34,2
» 0,02	N-n-Dodecylanilin 0,04	120	145—153	46,2	45,5
» 0,05	Äthylamin 0,1	45	183—195	3,1	94,3
» 0,05	NH_4Cl 0,15	120	195—202	0,23	99,7
Amid 0,06	Anilin 0,12	60	190—194	93,3	0,0
» 0,05	N-Äthylanilin 0,1	50	175—180	12,3	71,8
» 0,05	Äthylamin 0,11	60	175—190	0,0	98,9
» 0,05	Diäthylamin 0,1	60	175—185	0,0	98,8

[5]) Vgl. einen entsprechenden Hinweis bereits in D. Klamann u. G. Hofbauer, Mh. Chem. **84**, 74 (1953). — Nach Abschluß unserer experimentellen Arbeiten wurde uns eine Publikation von I. M. Kogan u. W. M. Dsiomko, J. allg. Chem. (russ.) **21**, (**83**), 1891 (1951); Chem. Zbl. **1952**, 6046, bekannt, die uns im Original jedoch nicht zugänglich war. Die Autoren haben bei Einwirkung von Hydrochloriden aromatischer Amine auf Sulfanilide ebenfalls Umamidierungen beobachtet, sind aber offenbar auf den Mechanismus dieser Reaktion oder auf Gesetzmäßigkeiten bei derselben nicht eingegangen.

Tab. 2
Umamidierung von N-Äthyl- und N-Diäthyl-p-toluol-sulfamid

p-Toluol-sulfamid Mol	Amin.HCl Mol	Zeit Min.	Temp. (Grad)	gebildetes Sulfamid % d. Th.	wiedergew. Sulfamid % d. Eins.
N-Äthyl-amid 0,05	Anilin. HCl 0,1	30	185—205	73,2	24,1
» 0,05	Diphenyl-amin. HCl 0,1	60	187—200	66,8	32,0
» 0,05	N-Äthyl-anilin. HCl 0,1	35	180—190	18,1	77,0
» 0,05	Dimethyl-amin. HCl 0,12	50	186—194	3,5	96,0
N-Diäthyl-amid 0,05	Anilin. HCl 0,1	35	192—199	99,5	0,0
» 0,05	N-Äthyl-anilin. HCl 0,1	45	182—190	61,2	38,8
» 0,05	Äthylamin. HCl 0,13	50	185—195	17,0	72,0
» 0,05	Anilin. HCl 0,05	35	191—199	96,0	3,9
» 0,05	NH_4Cl 0,1	720	320	—	tw. Zers.

Bei Anwendung eines molaren Verhältnisses von Sulfamid : Aminsalz = 1 : 2 verliefen die Reaktionen unter diesen Bedingungen innerhalb kurzer Zeit, doch ließ sich zumindest bei den nahezu quantitativen Umsetzungen des Anilinhydrochlorids auch bei einem molaren Verhältnis von 1 : 1 in gleicher Zeit praktisch das gleiche Ausmaß an Umamidierung erzielen, wie aus Tab. 2 zu ersehen ist. Gegenüber den bisher bekannten Spaltungsreaktionen der Sulfamide erfolgten die Umamidierungen somit überraschend schnell und glatt.



p-Toluol-sulfanilid konnte mit Diphenylamin- und N-Äthyl-anilin-hydrochlorid zu einem geringen Teil in die betreffenden Sulfamide übergeführt werden, erwies sich jedoch gegenüber den Salzen primärer und sekundärer aliphatischer Amine vollständig resistent. Dieses Verhalten des Sulfanilids entspricht vollkommen seiner großen Beständigkeit gegen alle Spaltreagentien, über die wir kürzlich berichteten[4]). Wie nach diesen Ergebnissen zu erwarten, ließen sich dagegen alle anderen untersuchten Sulfamide mit Anilin-hydrochlorid leicht und oft fast mit quantitativer Ausbeute zum Sulfanilid umamidieren.

Auch das N-Äthyl-p-toluol-sulfanilid erwies sich gegenüber den Salzen primärer und sekundärer aliphatischer Amine noch als sehr beständig, wurde jedoch nicht nur durch das Anilinsalz, sondern auch durch N-n-Dodecyl-anilin-hydrochlorid glatt in die entsprechenden Toluol-sulfonyl-Derivate übergeführt. Daraus ist zu schließen, daß N-Alkyl-p-toluol-sulfanilide mit zunehmender Länge des Alkylrestes zumindest gegenüber kationisch wirkenden Spaltmitteln immer beständiger und damit auch schwerer in ihre Bestandteile zu zerlegen sein werden. Diese Annahme stimmt mit unseren Erfahrungen über die Spaltung der verschiedenen N-n-Alkyl-p-toluol-sulfanilide durch Säuren[4]) überein.

p-Toluol-sulfamid selbst konnte vor allem durch aromatische und auch aliphatisch-aromatische Aminsalze ebenfalls leicht umamidiert werden, während die Chloride primärer und sekundärer aliphatischer Amine wiederum keine Einwirkung zeigten (Tab. 1). Die gegenläufige Umsetzung von N-substituierten Sulfamiden mit Ammoniumchlorid verlief nur zu einem sehr geringen Prozentsatz (etwa 1% d. Th.), was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, daß dieses Salz in den Sulfamiden nicht nur praktisch unlöslich ist, sondern auch fest und das Reaktionsgemisch inhomogen bleibt.

Auf Grund dieser Unsicherheit war die relative Beständigkeit des p-Toluol-sulfamids im Vergleich mit den anderen Sulfamiden unter den angewandten Bedingungen nicht einwandfrei zu ermitteln. Auch bei Durchführung im Bombenrohr konnte keine namhafte Umamidierung erzielt werden, da bei höheren Temperaturen (300°) bereits Zersetzung auftrat.

Zum Unterschied von den vorgenannten Sulfamiden erwiesen sich N-Äthyl- und N-Diäthyl-p-toluol-sulfamid als wesentlich leichter umamidierbar, doch bestand auch hier ein krasser Unterschied im Umsetzungsausmaß bei Anwendung von Aminen mit aromatischen Resten gegenüber einer solchen rein aliphatischer Amine, wie Tab. 2 zeigt. Von den beiden genannten Sulfamiden dürfte das Monoalkyl-Derivat offenbar noch etwas schwerer zu zerlegen sein als die Dialkyl-Verbindung.

Das Verhalten der Sulfamide rein aliphatischer Amine bei der Umamidierung bestätigt unsere Ergebnisse über die Spaltung dieser Körper[4]), die sich wesentlich leichter als die von aromatischen Derivaten (Sulfaniliden, N-Alkyl-sulfaniliden) erwiesen hat.

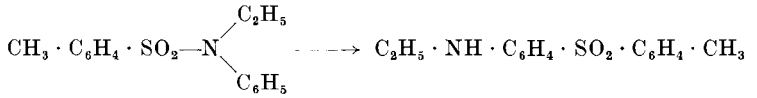
Die Umamidierung der Sulfamide läßt sich nicht nur in der eingangs beschriebenen Weise bei Temperaturen oberhalb des Schmelzpunktes des Reaktionsgemisches, sondern auch in geeigneten Lösungsmitteln — wie z. B. Eisessig — bei erheblich tieferen Temperaturen durchführen, wofür im Versuchsteil ein Beispiel gegeben

wird. Naturgemäß ist die Reaktionsgeschwindigkeit entsprechend geringer, was auch bei Temperaturerniedrigung durch Wasserzugabe zu beobachten war.

II. Umlagerung und Spaltung durch Salze tertiärer Basen

Die Umlagerung des Arylsulfonylrestes von Arylsulfaniliden in den Kern haben wir am N-Äthyl-p-toluol-sulfanilid untersucht, da sich das Anilid selbst bei vorstehenden Versuchen als das am schwersten spaltbare p-Toluol-sulfamid erwiesen hat, und N-Alkyl-p-toluol-sulfanilide mit zunehmender Länge des Alkylrestes ebenfalls wieder schwerer zu spalten sind[4]). Als Aminsalz verwendeten wir Pyridin-hydrochlorid, das eine relativ große kationische Wirkung besitzt; Salze tertiärer aliphatischer Amine haben wir nicht zur Umlagerung herangezogen, da diese offenbar nur eine sehr geringe Kationenwirkung besitzen.

Nach längerem Erhitzen des Äthylsulfanilids mit dem Pyridinsalz unter Feuchtigkeitsausschluß wurde aus dem Reaktionsgut nach Entfernen gebildeten Äthylanilins eine in Säure leicht lösliche, S- und N-haltige Substanz isoliert, die sich mit Essigsäureanhydrid in ein Acetylderivat überführen ließ. Analyse und Eigenschaften des Produktes lassen darauf schließen, daß infolge der energischen Bedingungen bei der Reaktion mit Pyridin-HCl ein Gemisch von o- und p-N-Äthylamino-phenyl-p-tolylsulfon entstanden ist. Eine nennenswerte Alkylabspaltung aus dem N-Äthyl-p-toluol-sulfanilid konnte nicht beobachtet werden.



Die gleiche Verschiebung des Toluolsulfonylrestes in den Kern des Anilids ließ sich auch mit Hilfe von Ansolvosäuren wie z. B. $AlCl_3$ bewerkstelligen.

Bei Wasseranwesenheit trat unter der Einwirkung von tertiären Aminsalzen bei genügend langen Reaktionszeiten Spaltung der Sulfamide in Amin und Sulfosäure ein. Durch Verringerung der Wassermenge nahm die Ausbeute an Amin ab, und es resultierte viel ungespaltenes Amid (vgl. Tab. 3). Ebenso ging der Spalteffekt sowohl bei N-Alkylsulfaniliden als auch N-Dialkylsulfamiden mit zunehmender Länge des Alkylrestes zurück.

Pyridinhydrochlorid eignete sich am besten zur Spaltung; das Hydrobromid lieferte geringere Ausbeuten an Amin, da wesentlich stärkere Verharzungen auftraten (Tab. 3). Es konnten somit die

gleichen Verhältnisse der beiden Pyridinsalze beobachtet werden wie bei den Umsetzungen mit Phenolestern[1]). Triäthylamin-hydrochlorid besaß nur eine geringe Spaltwirkung (vgl. S. 197).

Tab. 3

Spaltung von p-Toluol-sulfamiden durch Pyridin-hydrohalogenide

p-Toluol-sulfamid	Sulfamid Mol	Pyridin-salz Mol	H_2O Mol	Zeit Stdn.	Temp.	Amin % d. Th.
			Mit $C_5H_5N \cdot HCl$			
N-Äthylanilid	0,07	0,16	0,16	4	170—180	80,0
N-Äthylanilid	0,1	0,28	—	4	200—210	19,9*)
N-n-Butylanilid	0,05	0,15	0,06	9	155—170	38,2
N-n-Octylanilid	0,07	0,14	0,16	4	150—160	3,4**)
N-Diäthylamid	0,05	0,1	0,19	8	150—170	79,7
N-n-Octyläthylamid	0,05	0,1	0,08	9	150—170	7,9***)
			Mit $C_5H_5N \cdot HBr$			
N-Äthylanilid	0,05	0,062	0,08	4	160—170	10,0
N-n-Butylanilid	0,04	0,062	0,08	9	160—185	8,5

*) Das Pyridin-HCl enthielt 1,5% Wasser.
**) 82,5% des Sulfanilids wurden wiedergewonnen.
***) 58% des Sulfamids wurden wiedergewonnen.

Bei Anwendung von Pyridinhydrochlorid eignet sich die Methode zur präparativen Gewinnung von z. B. N-Alkylanilinen, N-Mono- und N-Dialkylaminen mit niederen Alkylresten aus den entsprechenden Sulfonylderivaten.

III. Sulfamid-Spaltung durch Ansolvosäure-Katalyse

Um den kationischen Mechanismus der Sulfamid-Spaltungen weiter zu erhärten, haben wir die Auswirkung der Zugabe von Ansolvosäuren bei dieser Reaktion untersucht. Als Sulfamid wurde N-Äthyl-p-toluol-sulfanilid verwendet, das sich bei unseren bisherigen Untersuchungen als Testsubstanz stets günstig erwiesen hat, da es in bezug auf Spaltreaktionen eine gewisse Mittelstellung einnimmt. In Eisessiglösung einerseits mit Salzsäure oder Wasser allein und andrerseits in Anwesenheit der betreffenden Metallchloride zur Reaktion gebracht, wurde der Spalteffekt durch Bestimmung der Äthylanilin-Ausbeute sowie des nicht umgesetzten Sulfonylderivats ermittelt.

Sowohl in Gegenwart von wäßriger Salzsäure als auch besonders deutlich bei Anwesenheit von Wasser allein bewirkten die als Ansolvo- bzw. Anhydrosäuren bekannten Salze Zink-, Zinn- und

Aluminiumchlorid eine außerordentlich starke Erhöhung des Spalteffektes, während sich z. B. Natriumchlorid als vollkommen unwirksam erwies (vgl. Tab. 4). Die katalytische Wirkung der genannten Salze läßt sich zweifellos nur auf die Bildung der starken komplexen Säuren vom Typus $H[AlCl_4]$, $H[AlCl_3OH]$ und $H[AlCl_3OOCCH_3]$ zurückführen. In Anbetracht der bekannten Reaktionsweise dieser Komplexe sowie der Unwirksamkeit des Natriumchlorids (Chlorionen!) kann eine anionoide, bimolekulare Reaktion bei der Sulfamidspaltung eindeutig zugunsten der von uns dargelegten kationischen Primärreaktion ausgeschlossen werden.

Tab. 4
Spaltung von N-Äthyl-p-toluol-sulfanilid durch Ansolvosäure-Katalyse

Äthyl-sulfanilid Mol	Eisessig ccm	konz. HCl ccm	H_2O ccm	Metallchlorid Mol	Zeit Stdn.	Temp.	%Amin	wiedergew. % d. Eins.
0,032	90	30	—	—	5	108	48,9	47,8
0,03	80	15	—	$ZnCl_2$ 0,06	17 Min.	103—111	27,6	71,1
0,05	100	35	—	$ZnCl_2$ 0,15	5	108—110	94,3	1,4
0,03	80	15	—	$SnCl_4$ 0,06	17 Min.	102—110	19,3	79,5
0,03	80	—	10	—	12	108	0,0	99,2
0,03	80	—	5	$ZnCl_2$ 0,06	2	114—116	3,6	95,3
0,03	80	—	10	$ZnCl_2$ 0,06	14	111—116	19,3	78,4
0,03	80	—	6,5	$AlCl_3 \cdot 6H_2O$ 0,06	12	110—111	60,5	39,2
0,03	80	—	20	NaCl 0,06	15	108	0,0	99,1
0,05 Sulfanilid	80	30	—	—	5	108	6,6	91,4

Zur weiteren Erhärtung haben wir in diesem Zusammenhange noch die Einwirkung von Natriumphenolat auf das N-Äthyl-p-toluol-sulfanilid untersucht. Es wirkte jedoch sowohl in Amylalkohol als auch ohne Lösungsmittel auf das genannte Sulfanilid praktisch nicht ein. Auch durch dieses Ergebnis wird eine anionische Reaktion bei der Sulfamidspaltung ausgeschlossen.

Während sich diese Ergebnisse in präparativer Hinsicht dahingehend auswerten lassen, daß sich die Zugabe von Salzen wie

Zink- und Aluminiumchlorid bei der Sulfamidspaltung mit Hilfe von Mineralsäuren äußerst günstig auswirkt (Erhöhung des Spalteffektes, Verkürzung der Reaktionszeit, Milderung der Bedingungen), können sie in theoretischer Hinsicht als Erhärtung nachstehender Mechanismen für Sulfamidreaktionen unter Aufspaltung der Sulfonyl-Stickstoff-Bindung gelten.

IV. Über die Haftfestigkeit der SO_2-N-Bindung

Wie aus Vorstehendem ersichtlich, sind aus den Ergebnissen der Umamidierungs- und Spaltungsversuche einige Gesetzmäßigkeiten abzulesen. Zwar wird die Reaktionsfähigkeit der einzelnen Aminsalze zweifellos verschieden groß sein, doch dürfte sich trotzdem aus unseren vorliegenden Umamidierungsversuchen auf die Unterschiede in der Abspaltbarkeit der Aminreste von der Sulfonylgruppe bei Einwirkung von sauren Spaltmitteln schließen lassen.

Derartige Versuche zur Ermittlung der relativen Haftfestigkeit der SO_2-N-Bindung sind mit Hilfe von anderen kationisch wirkenden Reagenzien (z. B. Säuren) schwer durchzuführen, da alle Spaltmittel nur einen begrenzten Anwendungsbereich besitzen und jeweils bei verschiedenen Gruppen von Sulfamiden versagen oder zu Zersetzungs- und Nebenreaktionen Anlaß geben[4]). Die Umamidierungen bieten dagegen einen Weg, diese Haftfestigkeiten — zumindest in Hinsicht auf Spaltungen mit kationisch-wirksamen Verbindungen — zu bestimmen. Vor allem sind hierbei auch entsprechende Umkehrreaktionen möglich, bei denen die Aminreste zwischen Sulfamid und Salz vertauscht werden.

Auf Grund der Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen bei der Säurespaltung[4]) können wir annehmen, daß einer Verstärkung der kationischen Wirksamkeit eines Aminsalzes eine Erschwerung der Kationenanlagerung an das entsprechende Sulfamid entspricht. D. h. daß z. B. beim Anilin durch die Wirkung des Phenylrestes das Hydrochlorid stark wirksam ist, während beim Sulfanilid eine zweifellos größere Haftfestigkeit zwischen der SO_2-Gruppe und dem Amidrest besteht als bei Sulfonylderivaten rein aliphatischer Amine und des Ammoniaks.

Diese Erscheinung dürfte nicht nur in der Haftfestigkeit der SO_2-N-Bindung allein, sondern auch teilweise in der genannten Erschwerung der Primärreaktion (vgl. Kap. V) bedingt sein, die dann eine weitere Erhöhung der Haftfestigkeit dieser Bindung gegenüber sauren Spaltmitteln aufscheinen läßt.

Schon unsere Beobachtung, daß bei der Reaktion molarer Mengen p-Toluolsulfochlorid, Diäthylamin und Anilin unter Bedingungen, die eine Wirkung der gebildeten Aminsalze ausschließen, etwa doppelt so viel Diäthyl-sulfamid wie Sulfanilid entsteht, während aus Diäthyl-sulfamid und Anilin-hydrochlorid im molaren Verhältnis praktisch quantitativ das Sulfanilid gebildet wird, spricht für eine erheblich größere Reaktionsfähigkeit des Anilinsalzes gegenüber dem des Diäthylamins. Vor allem aber die bei den Umamidierungen besonders großen

Unterschiede zwischen dem Verhalten der einzelnen Sulfamide lassen auf oben erwähnten Zusammenhang zwischen Salz und Sulfonylderivat schließen.

Von allen untersuchten p-Toluol-sulfamiden besitzt das Anilid zweifellos die größte Haftfestigkeit zwischen dem Stickstoff und der Sulfonylgruppe gegenüber kationisch wirkenden Reagenzien.

Aus unseren bisherigen Beobachtungen läßt sich somit nachfolgende Reihung der p-Toluol-sulfamide nach der Haftfestigkeit ihrer SO_2-N-Bindung bei kationen-katalysierten Reaktionen vornehmen:

Sulfanilid > Diphenyl-sulfamid > N-Äthyl-sulfanilid >
Sulfamid > N-Äthyl-sulfamid > N-Diäthyl-sulfamid.

Durch Eintritt eines Phenylrestes steigt also die Beständigkeit gegenüber sauren Spaltmitteln an. Ein zweiter hinzukommender Phenylrest bewirkt keine sonderliche Änderung der Haftfestigkeit, in mancher Hinsicht offenbar sogar eine Verringerung derselben.

Die Einführung eines aliphatischen Restes wie C_2H_5 führt zu einer deutlichen Verminderung der Festigkeit der SO_2-N-Bindung eines Sulfamids, selbst wenn noch ein Phenylrest am Stickstoff haftet. Besonders stark wird diese Wirkung des Alkyls bei Abwesenheit aromatischer Reste. Die Auswirkung einer zweiten aliphatischen Gruppe dürfte — ähnlich wie bei den aromatischen — nicht wesentlich sein; wenn auch eine weitere Lockerung der Sulfonyl-Amid-Bindung eintritt, so ist sie doch von etwa gleicher Größenordnung wie die des Derivats mit nur einem Alkylrest. Mit der Länge der Alkylreste steigt die Haftfestigkeit der SO_2-N-Bindung wieder an.

V. Die Reaktionsmechanismen

In Anbetracht der eingangs genannten Überlegungen und der hier berichteten Untersuchungen kommt als Mechanismus für die Umamidierung und Umlagerung der Sulfamide nur eine kationische Primärreaktion in Betracht.

Eine anionoide, bimolekulare Reaktion des Sulfamids mit dem Aminsalz, bei der sofort das betreffende Sulfochlorid entstehen müßte, kann außer den bereits erwähnten Gründen in Anbetracht der Reaktionsweise der Sulfamide mit Ansolvosäuren, Salzen tertiärer Amine und Natriumphenolat mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Alle diese Untersuchungen zeigen eindeutig, daß eine derart rasche und leichte Umsetzung von p-Toluol-sulfamiden nur durch eine Kationen (Protonen)-Reaktion bewirkt werden kann.

Zur weiteren Erhärtung haben wir die Einwirkung freier Amine auf Sulfamide unter vergleichbaren Bedingungen untersucht. Wie

erwartet, konnte hierbei keinerlei Umamidierung erzielt werden[6]); die betreffenden Sulfamide wurden quantitativ wiedergewonnen.

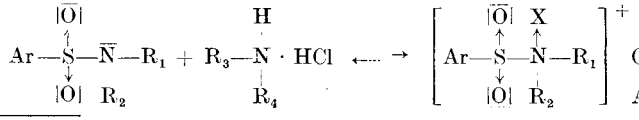
Schon bei Zusatz sehr geringer Mengen von Aminsalz zum Amin ließ sich dagegen eine Umamidierung erzielen, die ein Vielfaches des zugesetzten Salzes betrug, was die katalytische Wirkung besonders deutlich zeigt.

Durch diese Versuche wurde klar erwiesen, daß der Mechanismus der Einwirkung eines Amin-hydrohalogenids ein prinzipiell anderer als der des freien Amins sein muß. Ein Schema mit einer Einwirkung des aus dem Salz durch thermische Dissoziation gebildeten freien Amins kann somit einwandfrei ausgeschlossen werden.

Es zeigt sich somit wiederum die bereits bei früheren Arbeiten[7]) beobachtete Tatsache, daß auch Anlagerungen von Anionen oder Molekülen mit einsamen Elektronenpaaren an die Sulfonylgruppe unter Auffüllung der Elektronenschale des Schwefels offenbar nicht möglich sind. Es kann dies teilweise darauf zurückgeführt werden, daß der Sulfonylschwefel durch die beiden Sauerstoffe und in den Sulfosäuren und ihren Estern auch durch den Brückensauerstoff, sowie in den Sulfamiden durch den Amidstickstoff zu stark abgeschirmt ist.

Die Umamidierung, Spaltung und Umlagerung der Sulfamide läßt sich danach durch folgenden Mechanismus erklären, der auf Grund unserer Untersuchungen über die Reaktionsweise von Aminsalzen einerseits und Sulfamiden andrerseits gut gesichert erscheint.

Erste Stufe. Das Sulfamid reagiert mit dem Aminsalz unter Anlagerung eines Kations an den Amidstickstoff zum Primärkomplex. Ob sich bei dieser Anlagerung das substituierte Ammoniumion selbst oder nur ein Proton dem Sulfamidstickstoff nähert, ist nicht einfach zu entscheiden[8]), doch erscheint eine intermediäre N-N-Bindung in Anbetracht eines bei Sulfamiden[5]) und Carbonsäureamiden beobachteten Alkylaustausches zwischen den Stickstoffen beider Amine nicht ausgeschlossen.



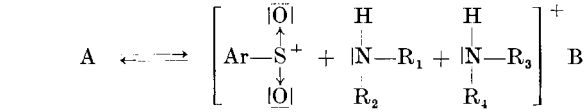
[6]) Vgl. auch Kogan u. Dsiomko, l. c. Offenbar erst auf Grund einer solchen Feststellung haben diese Autoren Salze zur Umamidierung verwendet.

[7]) D. Klamann, Mh. Chem. **83**, 1398 (1952); **84**, 55, 59 (1953); D. Klamann u. G. Hofbauer, Mh. Chem. **84**, 68, 73 (1953).

[8]) In der Formel ist aus diesem Grunde bei der Darstellung des betreffenden Zustandes X gesetzt.

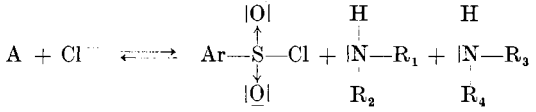
Zweite Stufe. Durch die Anlagerung des Kations erhält der Sulfamid-Stickstoff einen positiven Charakter, so daß ein Zerfall des Komplexes in Amin und ein Arylsulfonyl-kation ermöglicht wird.

Nach unseren Erfahrungen gelingen Spaltungen und auch entsprechende Reaktionen von Sulfamiden stets dann am leichtesten, wenn dem Amidstickstoff hierbei in irgend einer Reaktionsphase ein positiver Charakter erteilt wird, wodurch dann die Loslösung desselben vom ebenfalls positivierten Sulfonyl-Schwefel erleichtert wird.

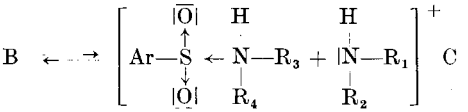


Neben diesem Verlauf der 2. Stufe ist prinzipiell auch eine Reaktion zwischen den beiden Ionen (Cl′ und Kationenkomplex) möglich, die unter Freisetzung der beiden Amine zum Sulfochlorid führen würde. Die anschließende Sulfamid-bildung müßte nach der heutigen Anschauung[9]) wieder über eine Sulfonylkation-Stufe verlaufen, die dann prinzipiell dem Zustand B entsprechen würde.

Ob diese bimolekulare Reaktion erfolgt, ist nicht einwandfrei zu entscheiden, da kinetische Messungen nur sehr schwer möglich sind.



Dritte Stufe. Innerhalb des Reaktionsknäuels findet schließlich Zusammenlagerung des Arylsulfonyl-kations mit einem der beiden vorhandenen Amine statt.



Vierte Stufe. Nach Abspaltung des Protons vom Sulfamid-Komplex (C) werden wiederum Sulfamid und Aminsalz ausgebildet.

[9]) W. Hückel, Theoretische Grundlagen der organ. Chemie, I. Bd., 7. Aufl., S. 601. Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1952.

Bei der Umsetzung von p-Toluol-sulfochlorid mit Anilin und Diäthylamin konnten wir nachweisen, daß das gegenüber Spaltungen resistentere Sulfanilid in wesentlich geringerer Menge gebildet wird als das Diäthylamid, wonach in Stufe 3 des obigen Schemas keinesfalls bevorzugt das Sulfamid mit der größeren „Haftfestigkeit" der SO_2-N-Bindung (vgl. unter IV.) entstehen muß. Da jedoch das Salz desjenigen Amins, dessen Sulfonyl-Derivat die geringere Beständigkeit gegenüber Kationen hat, offenbar seinerseits auch die geringere kationische Wirkung besitzt, spielt die Rückreaktion eines einmal gebildeten „beständigeren" Sulfamids keine große Rolle und die Umamidierung vollzieht sich daher praktisch in einer Richtung.

Im Falle der Anwendung eines Sulfanilids und des Salzes einer tertiären Base erfolgt dagegen bei Wasserabwesenheit in Stufe 3 — neben der Rückbildung des Sulfanilids — Einlagerung des Sulfonylkations in den aromatischen Kern des Anilins und führt so zur Ausbildung des betreffenden Amino-phenylsulfons.

Bei Wasseranwesenheit reagiert das Sulfonylkation mit diesem unter Ausbildung von Sulfosäure, so daß im Endeffekt ein Gemisch der salz- und sulfosauren Salze der beiden Amine resultiert. Die Tatsache, daß diese Spaltung der Sulfamide zum Unterschied von der gleichen Reaktion der Carbonsäurederivate[1]) relativ schwer verläuft, spricht gegen den erwähnten bimolekularen Verlauf in Stufe 2 und läßt weiter darauf schließen, daß einerseits das nach obigem Mechanismus im Reaktionsknäuel gebildete Sulfonylkation wesentlich rascher mit einem Amin als mit Wasser reagiert[10]) und andrerseits offenbar keinerlei wie auch immer geartete Anlagerung von Wasser an das Sulfamid oder einen Komplex in obigem Mechanismus möglich ist, was ebenfalls als weitere Bestätigung unserer kürzlich geäußerten Auffassung über Anlagerungen an Sulfosäurederivate[7]) gelten kann.

Nach dem gleichen Mechanismus wie die hier beschriebenen Umlagerungen bei Einwirkung von Salzen tertiärer Basen wird auch die zuerst von *O. Witt* und *D. Uerményi*[11]) beobachtete und besonders von *J. Halberkann*[12]) untersuchte Bildung von N-Alkyl-amino-phenyl-p-tolylsulfonen beim Erwärmen der entsprechenden Sulfanilide mit konz. Schwefelsäure verlaufen. Bei Anwendung von verd. Säure tritt auch dabei keine Umlagerung, sondern nur Sulfamid-Spaltung ein, da das Sulfonylkation zweifellos leichter mit

[10]) Auch die ausgezeichneten Ausbeuten bei der Darstellung von Amiden und Estern von Sulfosäuren aus Sulfochloriden und Aminen bzw. Alkoholen in Gegenwart von wäßrigen Alkalilaugen lassen auf eine solche Reaktionsweise schließen.

[11]) Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 296 (1913).

[12]) Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 1665 (1921); **55**, 3074 (1922); **56**, 1833 (1923).

dem Wasser reagiert als mit dem aromatischen Kern. Die Klärung dieses Reaktionsverlaufes durch vorstehende Untersuchungen erhärtet weiterhin unsere Vorstellungen von der Säurespaltung der Sulfamide[4]).

Der Mechanismus der Umamidierung, Umlagerung und Spaltung der Sulfamide bei Einwirkung von Salzen organischer Basen entspricht vollkommen der von uns kürzlich aufgestellten Theorie der Reaktionsweise von Sulfamiden und ist gemäß unserer an gleicher Stelle niedergelegten Auffassung als „Spaltreaktion" zu bezeichnen[4]). Der Vorteil einer solchen begrifflichen Unterscheidung der „Verseifung" und „Hydrolyse" von Säurederivaten einerseits und der „Spaltung" dieser Verbindung andrerseits zeigt sich jetzt weiterhin darin, daß nicht nur grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten der Zerlegung der Säurederivate in ihre Komponenten bei Gegenwart von Wasser unterschieden, sondern auch andere Reaktionen dieser Verbindungen mit gleichem Mechanismus in Abwesenheit von Wasser[13]) sinnvoll zusammengefaßt werden können.

Die Ergebnisse aller unserer Untersuchungen lassen darauf schließen, daß bei Sulfosäure-Derivaten Anlagerungen von Anionen oder Molekülen mit einsamen Elektronenpaaren an die Sulfonyl-Gruppe unter weiterer Auffüllung der Elektronenschale des Schwefels nicht erfolgen[7]), und daß bei Sulfamiden Spaltungen und Reaktionen durch kationisch wirkende Substanzen deshalb wesentlich leichter verlaufen, weil hier eine Kationenanlagerung am Stickstoff und danach ein leichter Zerfall des Moleküls ermöglicht wird.

Schon kürzlich wiesen wir darauf hin, daß zwischen dem rein experimentell ermittelten Verhalten von Sulfamiden und Alkylphenyläthern eine große Analogie besteht[4]). Die Sulfamidspaltung und -umamidierung ist nach obigen theoretischen Überlegungen auch weitaus eher den Ätherspaltungen als den üblichen Verseifungen und Reaktionen der Carbonsäurederivate gleichzusetzen, was die große Ähnlichkeit im Reaktionsverhalten zwischen Sulfamiden und Äthern erklärt.

Beschreibung der Versuche [14])

Die benötigten Sulfamide wurden nach D. Klamann und Mitarb.[15]) durch Alkylierung von p-Toluol-sulfanilid und -sulfamid mit Sulfosäureestern hergestellt.

[13]) Vgl. hierzu bereits D. Klamann, Mh. Chem. **83**, 1403 (1952).

[14]) Teile der Diplomarbeit G. Hofbauer, Technische Hochschule Wien, 1951/52 und der Dissertation, 1952/53.

[15]) D. Klamann, G. Hofbauer u. F. Drahowzal, Mh. Chem. **83**, 870 (1952).

Umamidierung von Sulfamiden

N-Äthyl-p-toluol-sulfanilid und Anilin.HCl

13,75 g N-Äthyl-p-toluol-sulfanilid (0,05 Mol) und 12,9 g Anilin.HCl (0,1 Mol) wurden 25 Min. in einem Rundkolben mit Steigrohr im Ölbad auf 195—205° erhitzt. Nach dem Erkalten wurden das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, die ungelösten Anteile in Äther aufgenommen und diese Ätherlösung mit verd. HCl und Wasser ausgeschüttelt. Die mit der wäßrigen Lösung vereinigten sauren Auszüge wurden alkalisch wasserdampfdestilliert und das so erhaltene Amingemisch getrennt: 5,47 g Anilin (58,8% des Einsatzes; p-Toluol-sulfonylverbindung Schmp. 103°[16]) und 3,53 g N-Äthylanilin (58,4%d. Th.; p-Toluol-sulfonylverbindung Schmp. 87—88°).

Die ätherische Lösung wurde nach den Angaben von D. Klamann und Mitarb.[15]) erschöpfend mit NaOH ausgezogen und so einerseits aus der alkal. Lösung durch Ansäuern 9,0 g p-Toluol-sulfanilid (64,8% d. Th., Schmp. 103°) und aus der Ätherlösung 4,7 g restierendes N-Äthyl-p-toluol-sulfanilid (34,2% des Einsatzes, Schmp. 87—88°) gewonnen.

Die in den Tab. 1 und 2 angegebenen Versuche wurden analog durchgeführt. Durch die oben angegebene Methode nicht trennbare Gemische von Sulfamiden zweier primärer oder sekundärer Amine wurden mit Hilfe von Natrium in iso-Amylalkohol reduktiv gespalten und die Amine durch Destillation getrennt.

N-Äthyl-p-toluol-sulfanilid und Anilin.HCl in Gegenwart von Wasser

13,75 g N-Äthyl-p-toluol-sulfanilid (0,05 Mol), 12,9 g Anilin.HCl (0,1 Mol) und 5 ccm Wasser wurden 7 Stunden auf 130—140° erhitzt und wie oben beschrieben aufgearbeitet. 2,4 g p-Toluol-sulfanilid (19,8% d. Th., Schmp. 103°) und 10,2 g Äthylsulfanilid (74,2% des Einsatzes, Schmp. 87—88°) wurden erhalten. Es war praktisch keine Reaktion mit dem Wasser eingetreten.

N-Diäthyl-p-toluol-sulfamid und Anilin.HCl in Eisessig

6,8 g N-Diäthyl-p-toluol-sulfamid (0,03 Mol) und 7,8 g Anilin.HCl (0,06 Mol) wurden in 100 ccm Eisessig 25 Stunden auf 121° zum Sieden erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung konnten 1,3 g p-Toluol-sulfanilid (17,8% d. Th., Schmp. 103°) erhalten werden, während 5,4 g (79,5%) des eingesetzten Diäthylsulfamids wiedergewonnen wurden.

p-Toluol-sulfochlorid mit Anilin und Diäthylamin

4,65 g Anilin (0,05 Mol) und 3,15 g Diäthylamin (0,05 Mol), in 50 ccm Benzol gelöst, wurden unter Rühren zu einer Lösung von 9,5 g p-Toluol-sulfochlorid (0,05 Mol) hinzugefügt und das Gemisch 1 Stunde gerührt. Nach Waschen der Benzollösung mit Säure wurde das gebildete Sulfanilid mit verd. NaOH ausgezogen[15]) und durch Ansäuern gewonnen: 3,0 g (24,4% d. Th.), Schmp. 103°.

Nach Trocknen der Benzollösung wurde das Lösungsmittel abgedampft und in den 7,1 g Rückstand eine Sulfochlorid-Bestimmung nach der Methode von Drahowzal-Klamann[17]) durchgeführt. Sie enthielten 28% p-Toluol-sulfochlorid (d. s. 21,1 % des Einsatzes). Der Rest (5,1 g) bestand aus

[16]) Sämtliche Schmp. wurden mit dem Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler durchgeführt.

[17]) F. Drahowzal u. D. Klamann, Mh. Chem. **82**, 470 (1951); D. Klamann u. F. Drahowzal, Mh. Chem. **83**, 468 (1952); vgl. auch D. Klamann, Mh. Chem. **83**, 719 (1952); Österr. Chemiker-Ztg. **54**, 172 (1953).

N-Diäthyl-p-toluol-sulfamid, das somit in einer Ausbeute von 44,7% d. Th. entstand und durch Verseifen des Sulfochlorids mit wasserhaltigem Pyridin[18]) rein gewonnen werden konnte; Schmp. 60°.

Versuch der Umsetzung von N-Diäthyl-p-toluol-sulfamid mit Anilin

9,1 g N-Diäthyl-p-toluol-sulfamid (0,04 Mol) und 7,5 g Anilin (0,08 Mol) wurden 5 Stunden auf 196° erhitzt. Es konnte kein Sulfanilid isoliert werden. 9,0 g Diäthyl-sulfamid wurden wiedergewonnen, Schmp. 60°.

Umamidierung mit Anilin und Anilin-chlorhydrat

6,4 g N-Diäthyl-p-toluol-sulfamid wurden mit 4,7 g Anilin und 0,8 g Anilin.-HCl 5 Stunden auf 190° erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Es hatten sich 4,4 g p-Toluol-sulfanilid (64,8% d. Th.) gebildet, während 2,2 g Diäthyl-amid (34,3%) unverändert blieben.

Umlagerung von N-Äthyl-p-toluol-sulfanilid mit Pyridin.HCl

11,0 g N-Äthyl-p-toluol-sulfanilid (0,04 Mol) und 11,5 g Pyridin.HCl (0,1 Mol) wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 7 Stunden auf 175—185° erhitzt, nach dem Erkalten mit konz. HCl aufgekocht und abfiltriert. Die salzsaure Phase wurde nach Zugabe überschüssigen Alkalis erschöpfend mit Wasserdampf destilliert und so das durch geringe Wassermengen im Pyridinsalz gebildete N-Äthylanilin entfernt (1,1 g, 22,7% d. Th., Sdp. 87°/12, n_D^{20}, 1,5550).

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde ausgeäthert, die Ätherlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Es hinterblieben 1,1 g einer dunklen, zunächst nicht kristallisierenden Substanz, die leicht in HCl löslich und aus dieser Lösung mit Lauge wieder fällbar war. Durch Lösen in Alkohol, Behandeln mit Aktivkohle und Abdunsten des Lösungsmittels konnten nur äußerst geringe Kristalle in der zähflüssigen Masse erhalten werden, die jedoch schon zwischen 72—80° schmolzen.

0,7 g dieses Produktes wurden in 15 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und nach Zusatz eines Tropfens H_2SO_4 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gegossen, ausgeäthert und die Ätherlösung mit HCl und NaOH gewaschen. Nach dem Abtreiben des Äthers hinterblieben 0,65 g, die auch nach Behandlung mit Aktiverde in Lösungsmitteln nicht kristallisierten. Auf Grund der Eigenschaften und Analyse handelt es sich um ein Gemisch von o- und p-Acetyl-äthylamino-phenyl-p-tolylsulfon.

$C_{17}H_{19}O_3NS$ (317,4) Ber. S 10,10 Gef. S 9,86

Das nicht umgesetzte N-Äthylsulfanilid war stark verharzt. Aus seiner Lösung in Choroform konnte durch Extraktion mit NaOH kein Sulfanilid sondern lediglich etwas Thiokresol isoliert werden.

Spaltung von Sulfamiden mit Hilfe von Salzen tertiärer Basen

N-Äthylanilin. 19,25 g N-Äthyl-p-toluol-sulfanilid (0,07 Mol) und 18,40 g Pyridin.HCl (0,16 Mol) wurden nach Zugabe von 3 ccm Wasser unter Rückfluß 4 Stunden auf 170—180° erhitzt, nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt und alkalisch mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit NaOH versetzt und 4-mal ausgeäthert, die Ätherlösung gewaschen, getrocknet, eingeengt, die

[18]) F. Drahowzal u. D. Klamann, Mh. Chem. **82**, 460 (1951).

Hauptmenge des Pyridins abdestilliert und schließlich i. V. destilliert. Zwischen 83 und 86°/11 gingen 6,8 g N-Äthylanilin über (80% d. Th., n_D^{20}, 1,5549).

Die in Tab. 3 angegebenen Versuche wurden analog durchgeführt. Das mit Wasserdampf bereits schwerer flüchtige N-n-Butyl- und N-n-Octylanilin wurden direkt aus der filtrierten und mit Alkali versetzten wäßrigen Lösung des Reaktionsgutes ausgeäthert.

Die Spaltung des N-Diäthyl-p-toluolsulfamids (Tab. 3) war quantitativ verlaufen, da das Reaktionsgemisch vollständig wasserlöslich war; bei der Isolierung des Diäthylamins als Hydrochlorid und der anschließenden Überführung in das p-Toluolsulfonylderivat traten jedoch Verluste ein.

Diäthylamin. 6,8 g N-Diäthyl-p-toluol-sulfamid (0,03 Mol) und 6,85 g Triäthylamin.HCl (0,05 Mol) wurden nach Zusatz von 3 ccm Wasser 7 Stunden auf 125—140° erhitzt. Nach Wasserzusatz wurde filtriert und so 2,3 g Diäthylsulfamid (33,8% des Einsatzes, Schmp. 60°) wiedergewonnen. Das gebildete Diäthylamin wurde zusammen mit dem Triäthylamin beim Abdestillieren aus der mit Alkali versetzten wäßrigen Phase in Salzsäure aufgefangen. Die beiden Amine wurden schließlich durch Überführen des Diäthylamins in das p-Toluol-sulfonylderivat getrennt und quantitativ bestimmt: 3,8 g N-Diäthyl-p-toluol-sulfamid (55,9% d. Th., Schmp. 60°).

N-Äthyl-p-toluolsulfanilid wurde durch Triäthylamin-hydrochlorid innerhalb von 4 Stunden unter gleichen Bedingungen praktisch nicht gespalten.

Spaltung durch Ansolvosäure-Katalyse

N-Äthylanilin. 13,75 g N-Äthyl-p-toluol-sulfanilid (0,05 Mol) und 19,8 g $ZnCl_2$ (0,15 Mol) wurden in einer Mischung von 100 ccm Eisessig und 35 ccm konz. HCl gelöst und 5 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt und filtriert: 0,19 g N-Äthylsulfanilid (1,4% des Einsatzes, Schmp. 87°). Das Filtrat wurde mit NaOH alkalisch gemacht und wasserdampfdestilliert. Durch Ausäthern des Destillats, Waschen, Trocknen, Einengen der Ätherlösung und Vak.-Destillation des Rückstandes wurden 5,7 g N-Äthylanilin gewonnen (94,3% d. Th., Sdp. 85—86°/11, n_D^{20}, 1,5550).

Die weiteren, in Tab. 4 angegebenen Versuche, wurden analog durchgeführt.

Dimethylamin. 5 g N-Dimethyl-p-toluol-sulfamid (0,025 Mol) und 12 g $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ wurden in 15 ccm konz. HCl und 50 ccm Eisessig gelöst und $4^1/_2$ Stunden unter Rückfluß erhitzt. Bei ähnlicher Aufarbeitung wie oben wurden 2,74 g ungespaltenes Sulfamid (54,8% des Einsatzes, Schmp. 86°) und 0,85 g Dimethylamin.HCl erhalten (42% d. Th.).

Reduktone und Endiol-Umlagerungen in saurer und alkalischer Lösung

Von *Hans von Euler, Hans Hasselquist* und *Olof Ceder*

(Aus dem Institut für organ.-chem. Forschung der Universität Stockholm)

(Eingegangen am 20. April 1953)

(Mit 10 Figuren im Text)

Als Redukton, genauer Triose-Redukton, haben Euler und Martius[1]) eine Substanz bezeichnet, die sich bei alkalischer Behandlung einfacher Zuckerarten in der Wärme bildet und in Form schöner, farbloser Kristalle von der Zusammensetzung $C_3H_4O_3$ isoliert werden konnte. Schon das erste Studium des neuen Körpers gab Veranlassung zu einem Vergleich mit der ebenfalls stark reduzierenden Ascorbinsäure, und führte für das Triose-Redukton zur Formel HOHC=COH—CHO und für die Ascorbinsäure zu der entsprechenden Formulierung, zu der etwa gleichzeitig Haworth und Mitarb.[2]) auf anderem Wege kamen.

Eine schon vorher zum Nachweis der Ascorbinsäure von Tillmans eingeführte Reaktion mit dem Farbstoff Dichlorphenol-Indophenol — wir bezeichnen ihn im folgenden als „Tillmans-Reagens", TR —, wurde in ganz ähnlicher Weise auch mit Triose-Redukton erhalten, und außerdem auch mit einer Reihe anderer Stoffe, die wir nun als „Reduktone" zusammengefaßt haben[3]).

Bei der Fortsetzung der Redukton-Studien hat sich die Zahl der zu vergleichenden Substanzen, zu denen nicht nur Endiole, sondern auch Enolamine (z. B. Amino-tetronsäure[4]) sowie Endiamine gehören, erheblich vergrößert, und es hat sich gezeigt, daß dieselben bzgl. der Bedingungen der TR-Entfärbung stark variieren, ein Ergebnis, auf das kürzlich auch Petuely[5]) hingewiesen hat. Die durch diese Stoffe eintretende Entfärbung des TR verläuft mit Ascorbinsäure wie auch mit Triose-Redukton nicht nur in alkalischer, sondern auch in saurer Lösung, und zwar — bei geeignetem p_H — im Verlauf von Sekunden.

[1]) H. von Euler u. C. Martius, Liebigs Ann. Chem. **505**, 73 (1933).

[2]) W. N. Haworth, R. Herbert, E. L. Hirst, E. G. V. Percival, F. Smith u. M. Stacey, J. chem. Soc. [London], **1933** 1419; W. N. Haworth, Nature [London] **134**, 724 (1934).

[3]) H. von Euler u. H. Hasselquist, Reduktone. Verlag Enke, Stuttgart 1950.

[4]) L. Wolff u. A. Lüttringhaus, Liebigs Ann. Chem. **312**, 133 (1900); H. F. Micheel u. Hasse, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 879 (1936).

[5]) F. Petuely u. U. Künssberg, Mh. Chem. **83**, 80 (1952).

Auch Benzoin entfärbt TR in alkalischer Lösung, wobei es als Alkali-Salz in Stilben-diol übergeht, das zu Benzil oxydiert wird. In saurer Lösung (p_H 5) findet bei Zimmertemperatur die Reduktion nicht statt. Bei 80° reagieren noch in schwach saurer alkoholischer Lösung etwa 6,6% des Benzoins als Endiol. Die titrierte, schwach blaue Lösung nimmt (ohne Zutritt von Sauerstoff) bald eine kräftigere blaue Farbe an, die sich bei Zimmertemperatur im Verlauf von Stunden noch verstärkt; der Farbstoff wird also bei Zimmertemperatur teilweise zurückgebildet, und man kann den Vorgang folgendermaßen darstellen:

$$\text{Benzoin} + \text{TR} \underset{\text{Kälte}}{\overset{\text{Wärme}}{\rightleftharpoons}} \text{Benzil} + \text{Leuko-TR}$$

Es liegt ein temperatur-abhängiges Gleichgewicht vor zwischen einer reduzierenden und einer nicht-reduzierenden Substanz. Vollständig reversibel ist obige Reaktion nicht: Bei Zurücktitrieren der blauen Lösung mit Ascorbinsäure ergab sich, daß nur rund 50% des von Anfang an reduzierten TR in der Kälte zurückgebildet werden.

Als zweites Beispiel für die Verschiebung eines Gleichgewichtes α-Oxyketon ⇆ Endiol in saurer Lösung kann das bereits von Karrer[6]) untersuchte Dibenzoyl-carbinol erwähnt werden. Aus der Monobrom-Verbindung wurde es über das Carbinolacetat dargestellt[7]). Die alkoholische Lösung (p_H 6,8) des Dibenzoyl-carbinols ist in der Kälte farblos, bei 70° gelb; offenbar tritt bei p_H 6,8 schon Endiol bzw. Endiolat auf; die Entfärbung der Lösung erfolgt bei p_H 6,8 augenblicklich; bei p_H 5,3 ist sie in 15 Min. minimal.

Bei 50° wurden durch Titration aus 1 Mol Dibenzoyl-carbinol 0,87 Mol Endiol erhalten. Wird die Lösung bei 20° mit ganz wenig Na-acetat versetzt, so färbt sie sich sofort gelb und reduziert TR.

Schließlich sei hier noch die p_H-Abhängigkeit des Benzoyl-carbinols besprochen. Sein Na-Salz kann aus der alkoholischen Lösung durch Natronlauge gefällt und in Stickstoff-Atmosphäre in Form gelber Blättchen isoliert werden (vgl. S. 205). Primär wird die Endiolat-Bildung durch Alkali begünstigt, das Carbinol wird

[6]) P. Karrer, J. Kebrle u. R. M. Thakkar, Helv. chim. Acta **33**, 1711 (1950); P. Karrer, J. Kebrle u. U. Albers-Schönberg, Helv. chim. Acta **34**, 1014 (1951).

[7]) H. Hasselquist u. H. von Euler, Ark. Kemi. Bd. 6 im Druck. — Siehe auch A. H. Blatt u. W. L. Hawkins, J. Amer. chem. Soc. **58**, 81 (1936).

als Endiolat „abgefangen", aber in alkalischem Medium erfolgt bald die Umlagerung in Benzoylcarbinol-benzoat. Karrer findet bei p_H 5 das Optimum für die Titration, da bei diesem p_H die Umwandlung des Dibenzoylcarbinols in Benzoylcarbinol-benzoat noch nicht eintritt.

Die Zeit der TR-Entfärbung durch Oxyketone ist im wesentlichen bedingt durch die Geschwindigkeit der Endiol-Bildung. Es erwies sich in diesem Fall wie in analogen Fällen wünschenswert, den zeitlichen Verlauf der Umlagerung des Oxyketons (hier des Benzyolcarbinols) in das Endiol direkt und quantitativ zu bestimmen.

Wir haben deswegen die UV-Extinktion des Benzoylcarbinols im Beckman-Apparat bei variierendem p_H des Mediums verfolgt. Das hauptsächlich durch die CO-Gruppe bedingte Extinktions-Maximum des Benzoylcarbinols wurde für p_H 5,85 bei 2450 Å gefunden (Fig. 6). In alkalischer Lösung bei p_H 8 verschwindet dieses ausgeprägte Maximum vollständig. Eine bei p_H 12,87 angestellte Messung der zeitlichen Extinktions-Abnahme in sehr verdünnter Lösung von Benzoylcarbinol ($c = 3{,}2{,}10^{-5}$) ergab für 20° die Reaktionskonstante 1. Ordnung $k = 4{,}13 \cdot 10^{-2}$ (s. S. 206) also die Halbwertszeit 7,3 Min.

Bei p_H 7,15 zeigt sich innerhalb 3 Tagen keine Veränderung der Extinktion; das Carbinol ist also bei diesem p_H noch vollkommen stabil. Dementsprechend wird TR unter den gleichen Versuchsbedingungen durch Benzoylcarbinol nicht entfärbt.

Geschwindigkeit der Reaktion von TR mit Triose-Redukton und Ascorbinsäure

Bekanntlich wird TR von Redukton bzw. Ascorbinsäure sowohl in saurer wie in alkalischer Lösung reduziert. Quantitative Ergebnisse über die Geschwindigkeit dieser Reaktion bei wechselndem p_H lagen bis jetzt nicht vor. In der Fig. 1 zeigt die Kurve A (Ascorbinsäure) ein ausgeprägtes Minimum der Reaktionsgeschwindigkeit bei p_H 11 (Reaktionszeiten bis zur vollständigen Entfärbung in Sekunden).

Das Minimum für Triose-Redukton (Kurve B, Fig. 1) liegt bei p_H 8,9.

Wie Fig. 2 zeigt, ist die Lage des Minimums nur wenig von der Ascorbinsäure-Konzentration abhängig (Rückgang von p_H 11 bis 9,8).

Bei der Beurteilung der Kurven ist zu berücksichtigen, daß sich die spezifische Aktivität der beiden Reaktionskomponenten, also

sowohl der Reduktone (Triose-Redukton und Ascorbinsäure) als des Farbstoffs mit dem p_H-Wert verändert. Auf die Struktur der reaktionsvermittelnden Molekülarten werden wir an anderer Stelle zurückkommen (s. auch das Spektrum des TR in Fig. 10). Jedenfalls sind die gefundenen Minima der Entfärbungsgeschwindigkeiten

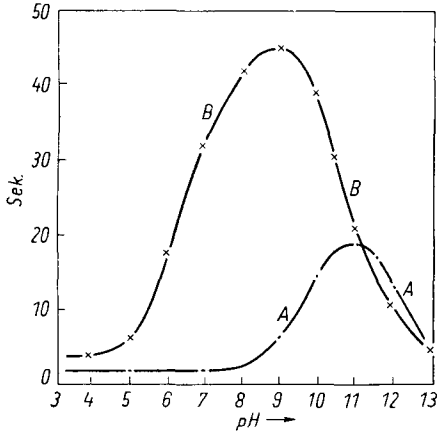


Fig. 1.

0,1 ccm 0,1 n-Ascorbinsäure (A)
0,1 ccm 0,1 n-Ascorbinsäure Redukton (B)
1 ccm 0,1 Mol PO_4-Pufferlösung titriert mit 3,0 ccm 0,005 n-TR-Lösung

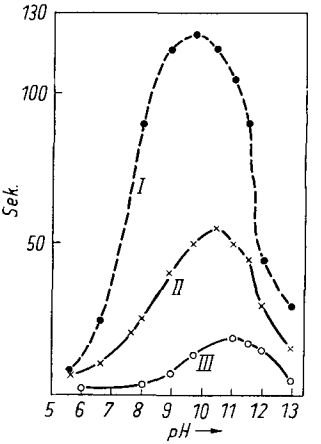
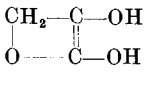


Fig. 2

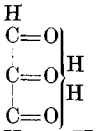
I Ascorbinsäure n/250
II Ascorbinsäure n/50
III Ascorbinsäure n/5

bestimmt durch die Produkte der Konzentrationen c und die spezifischen Aktivitäten A der beiden Komponenten (Reduktone und TR), also durch $c_1A_1 \times c_2A_2$.

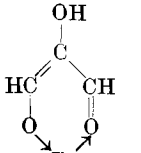
Was die reaktionsvermittelnde Struktur der beiden Reduktone betrifft, so wurde dieselbe früher mehrfach besprochen[8]), zunächst



I



II



III

[8]) H. von Euler u. H. Hasselquist, Ark. Kemi, Mineralog. Geol., Ser. A **26**, Nr. 25 (1949).

in Zusammenhang mit der Tatsache, daß Redukton in alkalischer sowie in saurer Lösung leicht mit Semicarbazid und mit Hydrazin reagiert, in neutraler Lösung aber stabil ist. Wir haben deswegen die Formel I in Betracht gezogen und suchten auch die vollkommene Symmetrie des Moleküls durch die Formel II zum Ausdruck zu bringen, erwägen aber auch mit F. Arndt und B. Eistert[9]) das Auftreten einer Wasserstoffbrücke im Gebiet der Stabilität (III).

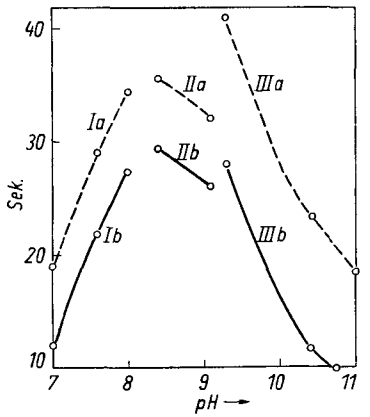


Fig. 3

o---o $^1/_{10}$ m Puffer (a)
o——o $^4/_{10}$ m Puffer (b)
I Phosphat-Zitronensäure Puffer
II Borsäure-Soda Puffer
III Glykokoll-NaOH Puffer

In alkalischer Lösung sind wohl Endiolat-Ionen als reaktionsvermittelnde Molekülart anzusehen. Der starke Einfluß anwesender Puffer (Citrat, Glykokoll, Borat) deutet darauf hin, daß auch die entsprechenden Redukton-Salze bzw. Komplexe an der Reaktion evt. durch Einfluß auf die Chelatbildung teilnehmen (Fig. 3).

Unter den auch in saurer Lösung reduzierenden Endiolen sei hier noch die Dioxy-maleinsäure erwähnt, deren p_H-Abhängigkeit Fig. 8, S. 207, zeigt.

Die oben angeführten Ergebnisse der Titrationsversuche wurden auch ergänzt durch Messungen der UV-Extinktion bei verschiedenem p_H. Extinktions-Maxima an Triose-Redukton treten auf

in stark saurer Lösung (p_H = 1,8) bei 2640 Å
in alkalischer Lösung (p_H = 12,8)

In Übereinstimmung hiermit stehen die Extinktions-Maxima des Na-Reduktons: p_H = 5,7 bei 2850 Å
p_H = 10,41 bei 2825 Å

Dieses Extinktions-Maximum verschwindet vollständig bei p_H 0,85 und bei p_H 12,8. Die p_H-Abhängigkeit der Extinktion ist in Fig. 4 zusammengestellt.

[9]) Siehe H. von Euler u. H. Hasselquist, Reduktone. Stuttgart 1950, S. 11; B. Eistert, Ark. Kemi **2**, Nr. 6 (1950).

Die Feststellung, daß die Endiol-Form des Triose-Reduktons beim kräftigen Ansäuern nicht in eine durch die Extinktion im Beckman-Apparat nachweisbare Oxyketon-Form übergeht, hat die Frage veranlaßt, wie das Oxyketon-Endiol-Gleichgewicht von den der Doppelbindung benachbarten Atomgruppen abhängt. Dies hat

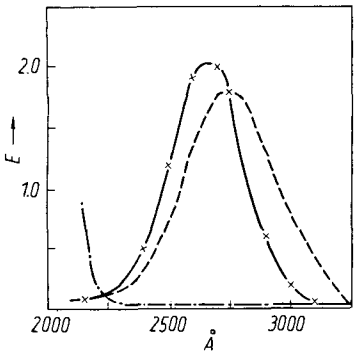


Fig. 4
Extinktionsmaxima v. Redukton
—x—x— p_H 1,8
– – – – p_H 5,8
—·—·— p_H 12,8

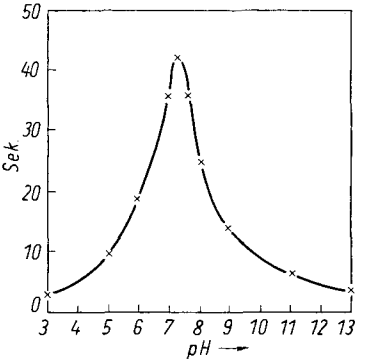


Fig. 5
Redukton-mono-anil gegen TR

uns dazu geführt, das schon früher einerseits von Hasselquist[10]), andererseits von Cocker, O'Meara u. a.[11]) dargestellte Anil des Reduktons auf die Geschwindigkeit der TR-Entfärbung hin zu untersuchen.

Die verschiedenen aus Redukton und Anilin entstehenden Produkte haben Eistert und Hasselquist[12]) bearbeitet.

Das als Schiffsche Base anzusprechende, durch seine Reaktion mit TR charakterisierte Mono-anil zeigt ein noch schärfer ausgeprägtes Minimum der Reaktionsgeschwindigkeit mit TR als das Redukton selbst; es liegt, wie Fig. 5 zeigt, bei $p_H = 7{,}3$. Sowohl bei p_H 5 wie bei p_H 10 reduziert das Anil die Tillmans-Lösung (0,005 n) bei 20° in 10 Sekunden, also mit einer Geschwindigkeit, die von derjenigen des Reduktons wenig verschieden ist. In beiden Fällen kann man annehmen, daß im p_H-Gebiet des Minimums der Reaktionsgeschwindigkeit eine Chelat-Form auftritt.

[10]) Ark. Kemi, Mineralog. Geol., Ser. A **26**, Nr. 25 (1949).
[11]) J. chem. Soc. [London] **1950**, 2052.
[12]) Ark. Kemi **4**, Nr. 12 (1952).

Auf die p_H-Grenzen der Chelatbildung kommen wir an anderer Stelle zurück. Man wird versuchen, diese Chelatgrenzen mit einem „isoelektrischen Punkt" der Elektronen-Verteilung in Zusammenhang zu setzen.

Zum Vergleich der Enaminole mit Endiolen haben wir auch das Amino-derivat des eingangs besprochenen Benzoylcarbinols untersucht, das α-Amino-acetophenon:

$$C_6H_5CO \cdot CH_2NH_2 \rightleftarrows C_6H_5COH = CHNH_2$$

Bei der Titration von α-Amino-acetophenon mit TR in stärker alkalischer Lösung als p_H 8 wird erheblich weniger TR reduziert, als in schwächer alkalischen Lösungen. Dies beruht darauf, daß das α-Amino-acetophenon unter Wasserabspaltung und Bildung einer Hydropyrazin-Verbindung[13]) mit sich selbst reagiert, wodurch ein Teil aus der Lösung verschwindet.

Wird das HCl-Salz des α-Amino-acetophenons in warmem Alkohol gelöst und nach Abkühlen mit 2n-Natronlauge versetzt, so färbt sich die Lösung gelb. Wird nach Durchleiten von Stickstoff mit 0,01n-TR-Lösung titriert, so ist der TR-Verbrauch

bei 20° 0,37 Mol,
bei 60° 0,47 Mol.

Die Geschwindigkeit der Umlagerung des α-Amino-acetophenons in die Enaminol-Form wurde durch Verfolgung der UV-Extinktion im Beckman-Apparat gemessen. Bei 20° und $p_H = 12{,}87$ betrug für eine Konzentration $c = 4 \cdot 10^{-5}$ die Halbwertzeit rund 7 Min. (vgl. auch S. 209).

Beschreibung der Versuche

Dibenzoyl-carbinol. Diese Substanz wurde mit guter Ausbeute aus dem Monobromid über das Carbinol-acetat durch Einwirkung von HCl in der Wärme dargestellt[14]), wobei die anfänglich farblose Lösung kräftig gelb wurde. Nach ihrer Abkühlung erhielten wir aus der nun schwach gelben Lösung farblose Prismen, daneben gelbe Kristalle, die sich schnell zu farblosen umlagerten. Schmp. der reinen Substanz 110—111°. Sie ist identisch mit der früher von Karrer, Kebrle und Thakker[6]) durch Einwirkung von Perbenzoesäure auf Dibenzoylmethan erhaltenen. Die Umwandlung der Keto- in die Endiol-Form ist (annähernd) reversibel.

Umsetzung von Dibenzoyl-brom-methan mit Phthalimidkalium

2,8 g Dibenzoyl-brom-methan und 2,0 g Phthalimidkalium wurden fein zerrieben und bei 150° etwa 90 Min. lang der Reaktion überlassen. Während der

[13]) Vgl. S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1133 (1908).
[14]) Vgl. Neufville u. von Pechmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 3377 (1890).

ersten 10 Min. sintert das Gemisch zu einer klebrigen bräunlichen Masse zusammen, die dann im Verlauf der Reaktion zu einem festen Kristallkuchen erstarrt. Dieser wird dann mit 50 ccm einer 4-proc. Na-bikarbonatlösung möglichst fein verteilt nach 30 Min. abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man kocht dann die Substanz mit 20 ccm Methanol auf, wodurch die braune Farbe der Kristalle in Lösung geht. Nach Abkühlen erhält man durch Abfiltrieren und Waschen ein farbloses Produkt, das nach Umkristallisieren aus Benzol bei 193 bis 194° schmilzt.

$C_{23}H_{15}O_4N$	Ber.	C 74,79	H 4,09	N 3,79
	Gef.	» 74,50	» 4,00	» 4,13

Die Substanz ist halogenfrei und färbt sich stark bei Zusatz von Alkali (Enolbildung). Löst man 1 Mol Substanz in 1 Mol NaOH und säuert dann mit Essigsäure an, so erhält man farblose Stäbchen vom Schmp. 206°, die sich, zum Unterschied von der Ausgangssubstanz leicht in warmem Alkohol und Benzol lösen und schwer löslich in Methanol, leicht löslich in Aceton sind.

Titration mit TR. 3,7 mg Substanz in 10 ccm warmem Alkohol werden in Stickstoffatmosphäre mit 0,5 ccm 2n-Natronlauge versetzt und mit einer 0,00541-nTR-Lösung bei 65° titriert. Verbrauch 3,3 ccm. Somit auf 1 Mol Substanz 0,9 Mol Endiol.

Benzoyl-carbinol

Darstellung des Natriumsalzes des Benzoylcarbinols

0,68 g reines Benzoylcarbinol wurden in 2,5 ccm Alkohol unter Einleiten von N_2 gelöst und mit 5 ccm 4-proc. alkoholischer Natronlauge versetzt. Hierbei geht der noch ungelöste Teil des Carbinols in Lösung, die Lösung färbt sich gelb und das Na-Salz fällt in Form kleiner glänzender Blättchen aus.

Sie wurden unter N_2 abgesaugt. Ausbeute 360 mg Na-Salz.

Wenn man das ausgefallene Na-Salz nicht absaugt, sondern etwa 15 Min. stehen läßt, so geht das Na-Salz wieder in Lösung, dieselbe färbt sich dabei dunkelgelb.

Ein Teil der so erhaltenen Lösung wurde bei 20° unter Luftzutritt stehengelassen, nach einigen Minuten fiel ein Pulver aus der Lösung aus. Es wurde abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Die Substanz zeigt dieselben Eigenschaften wie Na-benzoat, nach dem Ansäuern ließ sich Benzoesäure isolieren. Ein zweiter Teil der Lösung wurde unter N_2 mit 4n-HCl angesäuert und mit Wasser verdünnt, es fiel dabei ein gelbes Öl aus. Es scheint gegen Luft stabil zu sein, konnte aber nicht zur Kristallisation gebracht werden. Es ist nicht identisch mit Benzoylcarbinol oder Mandelsäure. Es konnte kein kristallisierendes Osazon, Anil oder Semicarbazon aus dem Öl erhalten werden. Das Öl entfärbt TR in alkalischer Lösung beim Erwärmen der Lösung auf etwa 60°.

Benzoylcarbinol entfärbt TR bei 20° in alkalischer Lösung.

Die Beziehung zwischen der Enolisierung des Benzoylkarbinols und dem p_H der Lösung wurde bereits von Karrer u. Mitarb. untersucht. Die Ergebnisse unserer TR-Titrationen stimmen durchaus mit Karrers Resultaten und Schlüssen überein. Auch unsere Extinktions-Messungen im Beckman-Apparat zeigen eine erhebliche Stabilität des Carbinols bei $p_H = 7{,}15$. In alkalischer Lösung findet eine schnelle Umwandlung statt. Wir führen als Beispiel folgenden bei p_H 12,87 und 20° ausgeführten Versuch an.

108 γ Benzoylcarbinol in 5 ccm Alkohol wurden mit 20 ccm einer 0,1084 n-Natronlauge versetzt.

Min	E	log E	
0	0,376	0,575—1	
1	0,341	533	
3	0,286	457	Konz. d. Carbinols
5	0,237	375	$3{,}18 \cdot 10^{-5}$
7	0,195	291	
9	0,160	205	
11	0,132	121	
13	0,108	34	
15	0,093	969—2	
17	0,081	909	
20	0,068	833	
36	0,043	634	

Reaktionskonstante $k = 4{,}13 \cdot 10^{-2}$
Halbwertszeit 7,3 Min.

Extinktions-Messungen bei $p_H = 1{,}74$ und in noch stärker saurer Lösung ergaben keinen Hinweis auf eine Salzbildung des Benzoylcarbinols mit HCl.

In Fig. 6 zeigt Kurve A das Spektrum des Benzoylcarbinols nach der Auflösung in verd. Natronlauge, p_H 11,33.

Kurve B zeigt das Spektrum der Benzoesäure. Es ist identisch mit dem für das Na-Salz des Benzoylcarbinols bei p_H 5,50 erhaltenen.

Bezgl. der Abspaltung der Benzoesäure aus dem Carbinol s. S. 205 und Karrer u. Mitarb. (l. c.).

Dioxy-maleinsäure

Fig. 7 stellt die Reaktionsgeschwindigkeit dar, mit welcher TR durch Dioxymaleinsäure bei Aciditäten zwischen p_H 4 und p_H 14 reduziert wird.

Die UV-Extinktion der Dioxy-maleinsäure wurde bei p_H 5,8 und p_H 0,85 gemessen.

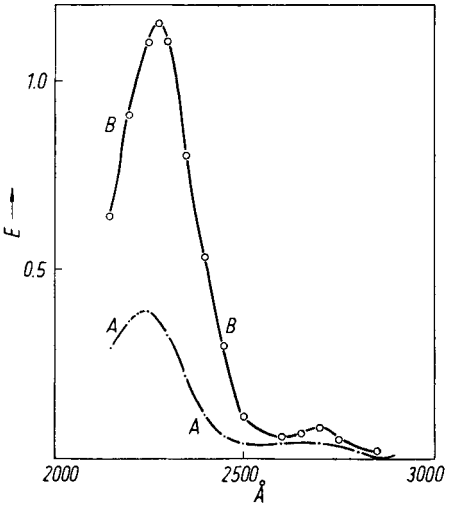


Fig. 6. UV-Spektrum des Na-Salzes von Benzoyl-carbinol
A. 273 γ Benzoyl-carbinol 25 ccm verd. NaOH
B. 386 γ Benzoesäure 25 ccm Wasser

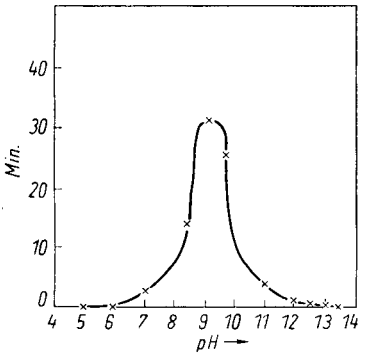


Fig. 7
Dioxy-maleinsäure u. TR

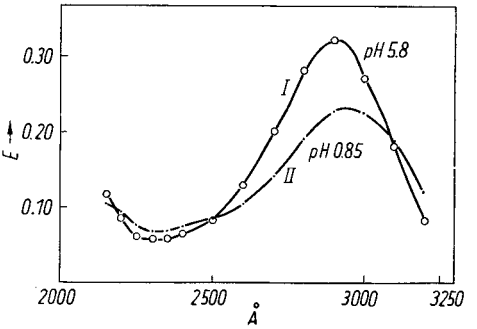


Fig. 8
I: 176 γ Dioxy-maleinsäure in 25 ccm Wasser, p_H 5,8
II: desgl. in verd. Salzsäure, p_H 0,85.

Redukton-mono-anil[15])

Vom Redukton-mono-anil wurde sowohl das Natrium-Salz wie auch das HCl-Salz dargestellt und isoliert.

[15]) Darstellung nach H. von Euler u. Hasselquist, Ark. Kemi, Mineralog. Geol., Ser. A **26**, Nr. 17 (1949); Ark. Kemi **3**, Nr. 44 (1951). Siehe auch W. Cocker, R. A. Q. O'Meara, J. C. P. Schwarz u. E. Stuart, J. chem. Soc. [London] **1950**, 2052.

Na-Salz. Das reine Redukton-mono-anil, das schwach gelb gefärbt ist, wurde in Wasser gelöst und mit 2n-Natronlauge versetzt. Zunächst geht alles Anil in Lösung mit kräftiger gelber Farbe, dann fällt das Na-Salz in Form dunkelgelber Prismen aus, die durch Waschen mit Wasser gereinigt werden können.

Die Darstellung des HCl-Salzes erfolgte aus der konz. methanolischen Lösung des Anils durch vorsichtiges Zutropfen von konz. HCl. Das Salz fiel bald in Form dreieckiger goldgelber Prismen aus, die mit konz. HCl gewaschen wurden. Schmp. 158—160°. Löslich in Alkohol, schwer löslich in konz. HCl. Löst man dieses Salz in Wasser, so tritt Hydrolyse ein, und farbloses Redukton-mono-anil kristallisiert aus.

Das Na-Salz zeigte ein Absorptionsmaximum von 3400 Å bei $p_H = 5{,}5$. In stark alkalischer Lösung, $p_H = 13$ verschwindet das von der Carbonylgruppe verursachte Maximum, und es tritt eine starke Absorption bei etwa 2000 Å auf, die von der Bindung —C=N— herrühren dürfte. Bei $p_H = 10$—11 ist die Geschwindigkeit der Umlagerung im Maximum 2500 Å gut meßbar.

$C_9H_9O_2NHCl$	Ber.	C 54,14	H 4,94	N 7,02	Cl 17,76
	Gef.	» 54,37	» 5,14	» 6,72	» 17,09

Wie die Geschwindigkeit der TR-Entfärbung vom p_H der Lösung abhängt, zeigt Fig. 5, S. 203.

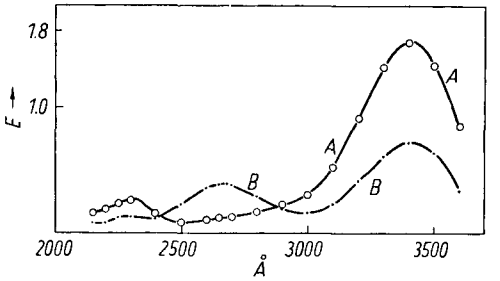


Fig. 9a
UV-Spektrum von HCl-Salz des Redukton-mono-anils, $p_H = 2{,}0$
Konz. 256 γ in 25 ccm.
A. Sofort nach Auflösung B. Nach 24 Stunden

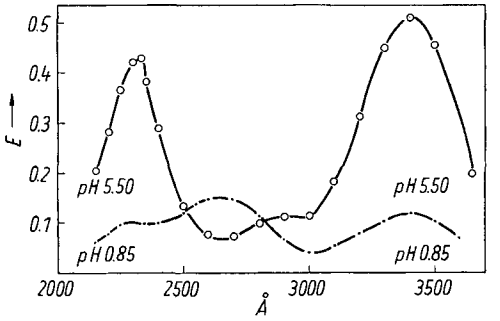


Fig. 9b
UV-Spektrum von Na-Salz des Redukton-mono-anils. Konz. 314 γ Na-Salz in 25 ccm Wasser

In den Fig. 9a und 9b sieht man die Spektren des HCl-Salzes und des Na-Salzes von Redukton-mono-anil, und man erkennt die auffallende Stabilität dieses als Schiff'sche Base betrachteten Anils.

α-Amino-acetophenon[16])

7,2 g Phenacylphthalimid werden in der äquivalenten Menge alkoholischer Kalilauge gelöst, mit verd. Salzsäure neutralisiert, die abfiltrierte feuchte Fällung wird mit 60 ccm 20-proc. Salzsäure 1 Stunde lang gekocht. Wenn fast alles in Lösung gegangen ist, wird der ganze Inhalt auf dem Wasserbad eingeengt. Der Rückstand wird mit 20 ccm Wasser verrührt und die ungelöste Phthalsäure abfiltriert. Das auf etwa 10 ccm eingedunstete Filtrat wird mit 5 ccm konz. Salzsäure versetzt; die Fällung wird aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 184 bis 185°.

Umlagerungsgeschwindigkeit. Temp. 20°, p_H 12,87. Lösungen: 5 ccm einer Lösung mit 160 γ Amino-aceto-phenon werden mit 0,1004 m-Natronlauge auf 25 ccm verdünnt und sofort im Beckman-Apparat beobachtet. Konz. $4{,}06 \cdot 10^{-5}$, Extinktion gemessen bei 2480 Å.

Min.	E	log E
0	0,369	0,568—1
1	349	544
3	309	491
5	271	434
7	245	390
10	204	310
15	151	180
20	120	88
30	86	935—2
35	81	909

Reaktionskonstante $k = 2{,}58 \cdot 10^{-2}$
Halbwertzeit = 11,7 Min.

Eine Lösung, die bei p_H 7,15 unmittelbar die Absorption E = 0,374 zeigte, ergab nach 3 Tagen (20°) den Wert 0,349. Es trat also eine sehr langsame Umwandlung ein.

Wurde eine Lösung von gleicher Zusammensetzung nach 20 Stund. bis auf p_H = 0,8 angesäuert, so zeigte die Messung des Spektrums keine Abspaltung von Benzoesäure an.

Titration des α-Amino-acetophenon-hydrochlorids mit TR

1. *In alkalischer Lösung.* 5,1 mg Substanz wurden in 10 ccm Äthanol gelöst und mit 0,5 ccm 2n-NaOH versetzt (Gelbfärbung der Lösung). Unter Einleiten von Stickstoff wurde die Lösung bei 20° mit 0,01 n-TR titriert, es wurden 2,2 ccm TR verbraucht. Dann wurde auf 60° erhitzt, dabei stieg der Verbrauch auf 2,8 ccm TR. Ber. 5,93 ccm TR. Es wurden also bei 20° 0,37 Mol Endiol und bei 60° 0,47 Mol Endiol erhalten.

Wenn man die alkalische Lösung vor der Titration etwa 15 Min. erwärmt, verbraucht sie kein TR.

[16]) Siehe Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1132 (1908).

2. *Bei Gegenwart von Na-acetat.* 4,6 mg Substanz wurden in der Wärme in 10 ccm Äthanol gelöst, und nach dem Abkühlen mit etwa 50 mg Na-acetat versetzt, p_H 7,5—8. Unter Einleiten von N_2 wurde bei 20° mit 0,01 n-TR titriert, es wurde kein Verbrauch festgestellt.

Nach dem Erwärmen auf 60° verbraucht die Lösung 4,9 ccm TR. Ber. 5,35 ccm TR; 4,9 ccm TR entsprechen 0,91 Mol Endiol in schwach alkalischer Lösung.

3. *In saurer Lösung.* 12,8 mg Substanz wurden in der Wärme in 10 ccm Äthanol gelöst, und nach dem Abkühlen mit etwa 100 mg Na-acetat und 0,5 ccm Eisessig versetzt. Die Titration unter N_2 bei 20° ergab keinen Verbrauch, bei 60° wurden 12,2 ccm 0,01 n-TR verbraucht, entsprechend 0,82 Mol Endiol. Ber. 14,9 ccm TR. Die Dauer der Titration betrug 15 Min.

Anhang: Spektrum des Dichlorphenol-indophenols

Da dieser Farbstoff in vielen unserer mit Reduktonen angestellten Versuche als Reaktionskomponente verwendet wurde, haben wir das Spektrum desselben aufgenommen. Am nicht substituierten Phenol-indophenol sowie an einigen Derivaten desselben haben Schwarzenbach[17]) und Mitarb. ähnliche Aufnahmen gemacht, auf die wir in anderem Zusammenhang später zurückkommen wollen.

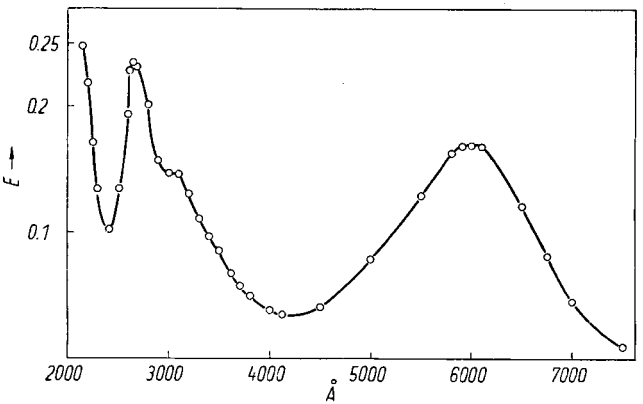


Fig. 10

Spektrum von Dichlorphenol-indophenol, $2{,}56 \cdot 10^{-5}$ Mol/l, p_H 6,05.

[17]) Helv. chim. Acta **21**, 1636 (1938).

(Mitteilungen aus dem
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover)

(Eingelaufen am 15. Mai 1953)

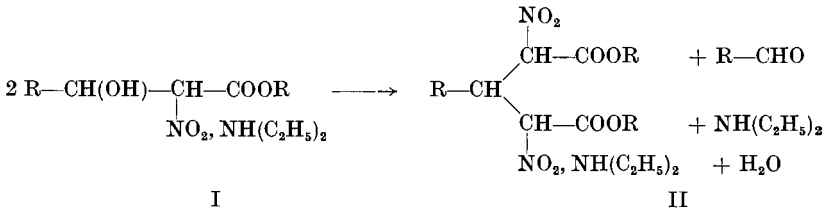
Über einige Umsetzungen von Nitroessigester

Über aliphatische Nitroverbindungen V

Von *Alfred Dornow* und *Albert Frese*

In Fortführung unserer Untersuchungen über Anlagerungs- und Kondensationsreaktionen des Nitroessigesters[1]) versuchten wir die Umsetzung von aliphatischen Aldehyden mit Nitroessigester. Analog der Kondensation mit aromatischen Aldehyden erhielten wir in Ligroin bei Gegenwart von Diäthylamin in guter Ausbeute die β-substituierten Dinitroglutarsäureester. Deren Überführung in Isoxazolderivate ist uns bisher nicht gelungen.

Nach D. I. Weisblat und D. A. Lyttle[2]) entstehen bei der Umsetzung von aliphatischen Aldehyden mit Nitroessigester in Gegenwart von Piperidin als Katalysator bei 0° beim längeren Stehen α-Nitro-β-oxy-säureester (I). Diese Verbindungen konnten auch in Gegenwart von Diäthylamin bei 0° in Ligroin erhalten werden und zwar als gut kristallisierte Diäthylammoniumsalze. Diese Salze der α-Nitro-β-oxy-säureester sind jedoch nicht sehr beständig. In Lösung und in trockenem Zustand gehen sie in die entsprechenden substituierten Glutarsäureester (II) über, wobei Aldehyd und Diäthylamin frei werden.



I II

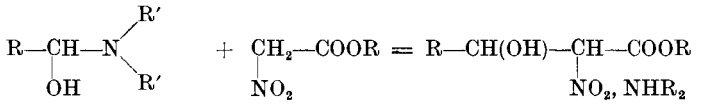
Die Beständigkeit dieser Verbindungen ist stark von dem zu ihrer Darstellung benutzten Aldehyd abhängig. Enthält der Aldehyd negative Substituenten, so sind die erhaltenen Verbindungen einigermaßen stabil. Beim Diäthylammoniumsalz des α-Nitro-β-oxy-isoheptansäure-esters ist z. B. schon eine Stunde nach der Herstellung

[1]) Liebigs Ann. Chem. **578**, 113 u. 122 (1952).
[2]) A.P. 2570297.

deutlich ein Geruch nach Isovaleraldehyd und Diäthylamin wahrzunehmen. Nach einigen Stunden ist die Substanz sogar in festem Zustand in den entsprechenden α-γ-Dinitro-β-isovaleryl-glutarsäureester umgewandelt. Etwas beständiger ist das Diäthylammoniumsalz des α-Nitro-β-oxy-β-(-α-furyl)-propionsäure-esters. Aber auch hier macht sich die beginnende Zersetzung schon nach einer Stunde durch eine schwache Gelbfärbung bemerkbar. In Ligroin bei Zimmertemperatur erhält man nach einiger Zeit den entsprechenden Glutarsäureester.

Leichter gelingt die Isolierung der Nitro-oxy-säure-ester bei der Umsetzung von Nitroessigester mit aromatischen Aldehyden, besonders solchen, die durch negative Gruppen substituiert sind. Es ist daher erklärlich, daß wir bei der Umsetzung von Chloral nur den α-Nitro-β-oxy-γ, γ, γ-trichlor-propionsäure-äthylester isolierten[1]). Durch den Einfluß der drei Chloratome wird die Oxyverbindung bereits so beständig, daß sie nicht mehr in den Dinitroglutarsäureester übergeht. Die Darstellung dieses α-Nitro-β-oxy-säureesters ist daher sogar in Alkohol und Äther möglich. In diesen Lösungsmitteln erhält man aus den übrigen Aldehyden auch bei Kühlung bis −20° nur die substituierten Glutarsäureester.

Bei Verwendung von sekundären Aminen als Katalysatoren hatten wir angenommen, daß zunächst hierbei eine Reaktion des sekundären Amins mit der Aldehydgruppe einsetzt, wobei Kondensationsprodukte aus einem Molekül Aldehyd und zwei Molekülen des sekundären Amins auftreten, die weiter mit zwei Molekülen Nitroessigester den Dinitroglutarsäureester ergeben. Die Bildung der Nitro-oxy-ester bei tiefer Temperatur kann hieraus jedoch nicht erklärt werden. Möglicherweise entsteht aus dem Aldehyd und dem sekundären Amin zunächst das Addukt (III), das unter Ersatz des Aminrestes durch Nitroessigester zum Nitro-oxy-ester weiterreagiert.



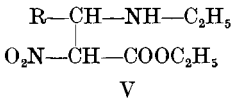
III IV

Durch Einwirkung von Piperidin auf Benzaldehyd bei 0° läßt sich N-Oxy-benzyl-piperidin[3]) herstellen, das bei 20—30° nach einiger Zeit in das N,N′-Benzal-dipiperidin übergeht. Führt man die Umsetzung des Oxy-benzyl-piperidins mit Nitroessigester bei Zimmertemperatur durch, so ist als Endprodukt der Reaktion der

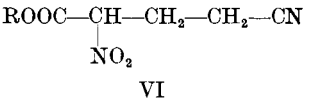
[3]) Siehe folgende Mitteilung.

Dinitroglutarsäureester zu erwarten, der unter diesen Bedingungen auch entsteht.

Zur Kondensation von Aldehyden mit aliphatischen Nitroverbindungen eignen sich besonders primäre Amine, wobei als Zwischenprodukte Schiffsche Basen angenommen werden. Als erste Reaktionsprodukte sind jedoch auch Additionsverbindungen analog III möglich. Aus diesen Addukten kann sich dann leicht Wasser abspalten, es entstehen Schiffsche Basen, an die, wie früher gezeigt wurde, Nitroessigester fast augenblicklich unter Bildung von Nitroaminen angelagert wird. Es wäre auch denkbar, daß die Addukte analog wie oben unter Bildung von α-Nitro-β-oxy-ester (IV) reagieren könnten. Der Versuch lehrte, daß unter gleichen Bedingungen (bei 0° in Ligroin) bei Anwendung von primären Aminen, z. B. Äthylamin, Nitroamine (V) entstehen.



V



VI

Die freien Nitroamine sind im Gegensatz zu ihren Salzen verhältnismäßig beständig. Auf Zusatz von äquimolekularen Mengen Äthylamin in Ligroin zu den freien Nitroaminen bilden sich die Salze der entsprechenden Dinitroglutarsäureester bzw. die aus diesen entstandenen Isoxazolderivate. Sie verhalten sich also analog den früher beschriebenen Salzen der Nitroamine, die durch Anlagerung von Nitroessigester an Schiffsche Basen mit aromatischen Komponenten isoliert wurden.

Bei Verwendung von primären und sekundären Aminen nimmt die Umsetzung von Aldehyden mit Nitroessigester also einen unterschiedlichen Verlauf.

Die Anlagerungsreaktionen des Nitroessigesters untersuchten wir auch an rein aliphatischen Verbindungen mit einer C,C-Doppelbindung in Gegenwart von Diäthylamin als Katalysator. N. J. Leonhard und G. L. Shoemaker[4]) setzten Acrylsäureester in Gegenwart von Benzyltrimethyl-ammoniumhydroxyd mit Nitroessigester bei 60—70° um. An Acrylnitril konnten wir Nitroessigester in Gegenwart von Diäthylamin bei Zimmertemperatur innerhalb weniger Stunden anlagern und erhielten das Diäthylammoniumsalz des 1-Nitro-3-cyan-buttersäure-äthylesters (VI).

Zur Darstellung von 1,3-Dinitro-alkanen waren von Lambert und Pigott[5]) Nitroalkane an Nitroolefine angelagert worden. Hierbei erhielten sie die Dinitroverbindungen jedoch in schlechter

[4]) J. Amer. chem. Soc. **71**, 1760 (1949).
[5]) J. chem. Soc. [London] **1947**, 1489.

Ausbeute. Wie schon beschrieben[1]), kann Nitroessigester an Phenylnitroäthylen mit Diäthylamin als Katalysator in glatter Reaktion angelagert werden. Auch bei der Anlagerung an α-(α-Furyl)-β-nitroäthylen entsteht das Diäthylammoniumsalz des 1,3-Dinitro-2-(α-furyl)-buttersäureäthylesters. Nitroalkane wie Phenylnitromethan können mit Spuren Diäthylamin in fast quantitativer Ausbeute mit Nitroolefinen umgesetzt werden.

Eine große Ähnlichkeit mit den Reaktionen des Nitroessigesters war bei den Umsetzungen mit Nitroacetamid zu erwarten. Wir benutzten für unsere Versuche das Ammoniumsalz des Nitroacetamids und konnten eine weitgehende Übereinstimmung mit der Reaktionsweise der Salze des Nitroessigesters feststellen. Auch mit dem Salz dieser Nitroverbindung findet leicht eine Umsetzung sowohl mit Aldehyden als auch mit Schiffschen Basen statt, ohne daß ein Katalysator zugesetzt werden muß. Analog wie bei den Nitroessigester-salzen ist auch hierbei die Bildung der Isoxazolinoxyde begünstigt.

Bei der Darstellung des Triphenyl-isoxazolinoxyds konnte Worrall[6]) als Nebenprodukt eine isomere Substanz von niedrigerem Schmelzpunkt gewinnen. Worrall nimmt an, daß es sich bei dem erhaltenen Dibenzoyl-phenyl-methan-monoxim um ein Zwischenprodukt bei der Bildung des Triphenyl-isoxazolinoxyds handelt.

Einen ähnlichen Fall konnten wir bei der Umsetzung des p-Methoxybenzal-anilins mit dem Methylammoniumsalz des Nitroessigesters beobachten. Neben dem Isoxazolinoxyd[1]) konnte in geringer Menge ein isomeres Produkt vom Schmp. 130° isoliert werden, das beim Erhitzen in Alkohol nicht das entsprechende Isoxazolinoxyd ergab. Es handelt sich offenbar nicht um ein Zwischenprodukt, sondern um ein Nebenprodukt.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Für die Unterstützung der Arbeit danken wir den Farbwerken Hoechst, insbesondere Herrn Direktor Prof. Dr. Dr. rer. nat. h. c. Dr. med. h. c. Gustav Ehrhart.

Beschreibung der Versuche

I. 2-Alkyl-1,3-dinitro-glutarsäureester

a) 1,3-Dinitro-2-propyl-glutarsäure-ester (IIa)

0,7 g Butyraldehyd werden in Ligroin mit 2,6 g Nitroessigsäure-äthylester versetzt und bei Eiskühlung 0,8 g Diäthylamin zugegeben. Nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur ist das Diäthylammoniumsalz des substituierten

[6]) J. Amer. chem. Soc. **57**, 2299 (1935).

Glutarsäureesters auskristallisiert. Es wird abgesaugt und aus abs. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 104—105°. Ausbeute 3,7 g = 95% d. Th.

$C_{16}H_{31}O_8N_3$ (393,43) Ber. C 48,84 H 7,94 N 10,68
Gef. » 48,84, 49,04 » 7,93, 8,20 » 10,71

b) 1,3-Dinitro-2-isopropyl-glutarsäurediäthylester (IIb)

Isobutyraldehyd wird in gleicher Weise mit Nitroessigester in Ligroin in Gegenwart von Diäthylamin umgesetzt. Schmp. 101—102° (aus Alkohol).

$C_{16}H_{31}O_8N_3$ (393,43) Ber. N 10,68 Gef. N 10,65

c) 1,3-Dinitro-2-isobutyl-glutarsäurediäthylester (IIc)

0,8 g Isovaleraldehyd werden in Ligroin mit 2,6 g Nitroessigester versetzt und unter guter Kühlung 0,8 g Diäthylamin zugegeben. Nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur ist das Diäthylammoniumsalz des Dinitro-esters ausgefallen. Es wird aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 117°. Ausbeute 4,3 g = 90% d. Th.

$C_{17}H_{35}O_8N_3$ (407,46) Ber. N 10,32 Gef. N 10,46

II. α-Nitro-β-oxy-säureester

a) α-Nitro-β-oxy-isoheptansäure-äthylester (Ia)

0,8 g Isovaleraldehyd werden in Ligroin mit 1,3 g Nitroessigester versetzt und auf 0° gekühlt. Hierzu werden 0,7 g Diäthylamin in 10 ccm Ligroin, die ebenfalls auf 0° vorgekühlt sind, unter Rühren bei Eiskühlung hinzugegeben. Nach einigen Minuten ist der Nitroessigester größtenteils in Lösung gegangen. Durch Reiben mit einem Glasstab läßt sich die Abscheidung des Nitro-oxy-esters beschleunigen. Nach $^1/_2$ Stunde ist dessen Diäthylammoniumsalz auskristallisiert. Schmp. 55—56°. Die Verbindung konnte nicht ohne Zersetzung umgelöst werden. Ausbeute 1,3 g = 45% d. Th.

Das Salz ist in Ligroin und Petroläther verhältnismäßig leicht löslich, in Alkohol und Äther ist es gut löslich.

$C_{13}H_{28}O_5N_2$ (292,36) Ber. N 9,58 Gef. N 9,97

1,3-Dinitro-2-isobutyl-glutarsäureester (IIc)

In Ligroin wie in trocknem Zustand setzt sich das Diäthylammoniumsalz von (Ia)-Ester innerhalb weniger Stunden in das Salz des substituierten Glutarsäureesters (II) um. Die Zersetzung ist bereits kurz nach der Darstellung durch Auftreten des Geruchs nach Aldehyd und Amin festzustellen.

b) α-Nitro-β-oxy-β-(p-chlorphenyl)-propionsäureäthylester

0,7 g p-Chlorbenzaldehyd werden in Ligroin gelöst und 0,7 g Nitroessigester zugegeben. Man kühlt auf 0° und gibt, wie bei IIa beschrieben, 0,4 g Diäthylamin in Ligroin unter guter Kühlung hinzu. Nach $^1/_2$-stündigem Stehen bei 0° kristallisiert das Salz des Nitro-oxy-esters aus. Es wird abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Schmp. 55°. Ausbeute 0,6 g = 35% d. Th.

Das Salz ist in Ligroin und Petroläther etwas löslich, in Alkohol, Äther und Wasser ist es leicht löslich.

$C_{15}H_{23}O_5N_2Cl$ (346,80) Ber. C 51,80 H 6,67 N 8,06
Gef. » 51,77, 52,09 » 6,55, 6,81 » 8,22

In Lösung und auch in festem Zustand geht das Salz in das Diäthylammoniumsalz des 1,3-Dinitro-2-p-chlorphenyl-glutarsäure-diäthylesters[1]) über.

c) α-Nitro-β-oxy-β-(p-nitrophenyl)-propionsäureäthylester

0,005 Mol p-Nitrobenzaldehyd werden in Ligroin suspendiert und 0,005 Mol Nitroessigester zugegeben. Nach einiger Zeit hat sich der p-Nitrobenzaldehyd größtenteils gelöst. Zu der gut vorgekühlten Lösung wird, wie bei IIa beschrieben, eine äquimolekulare Menge Diäthylamin in Ligroin unter Eiskühlung hinzugegeben. Nach 5 Min. ist das Umsetzungsprodukt kristallisiert. Schmp. 92°. Ausbeute 1,3 g = 73% d. Th.

Die Substanz ist in Wasser und Alkohol gut löslich, in Äther schwerer und in Ligroin sehr schwer löslich.

$C_{15}H_{23}O_7N_3$ (357,41) Ber. N 11,76 Gef. N 11,70

Der Nitro-oxy-ester setzt sich langsam in den entsprechend substituierten Glutarsäureester[1]) um.

d) α-Nitro-β-oxy-β-(α-naphthyl)-propionsäureäthylester

1 g α-Naphthaldehyd und 0,9 g Nitroessigester werden, wie bei IIa beschrieben, mit 0,5 g Diäthylamin in Ligroin bei 0° versetzt. Nach 90 Min. kristallisiert das Diäthylammoniumsalz des Nitro-oxy-esters aus. Es wird mit einem Gemisch aus gleichen Teilen Petroläther und Äther gewaschen. Schmp. 56°. Ausbeute 2 g (73% d. Th.).

$C_{19}H_{26}O_5N_2$ (362,42) Ber. N 7,73 Gef. N 7,75

1,3-Dinitro-2-(α-naphthyl)-glutarsäureester

Saugt man den Nitro-oxy-ester nicht ab, so liegt nach einem Tag das Diäthylammoniumsalz des entsprechend substituierten Glutarsäureesters vor. Schmp. 132° (aus Alkohol). Ausbeute fast quantitativ. Auch in trockenem Zustand setzt sich der Nitro-oxy-ester nach 2 Tagen zum Glutarsäureester um.

$C_{23}H_{31}O_8N_3$ (477,50) Ber. N 8,80 Gef. N 8,83

e) α-Nitro-β-oxy-β-(α-furyl)-propionsäureäthylester

1 g Furfurol wird in Ligroin bei 0° mit 1,3 g Nitroessigester und 0,8 g Diäthylamin umgesetzt. Das Salz des Nitro-oxy-esters schmilzt nach dem Waschen mit Petroläther bei 45°. Ausbeute fast quantitativ (3 g). Das Salz ist in Äther löslich.

$C_{13}H_{22}O_6N_2$ (302,33) Ber. N 9,27 Gef. N 9,26

Das Salz setzt sich in Lösung und in festem Zustand zum 1,3-Dinitro-2-(α-furyl)-glutarsäureester[1]) um. Mischschmp. ohne Depression.

Umsetzung von N-Oxy-benzyl-piperidin mit Nitroessigester

N-Oxy-benzyl-piperidin wird in abs. Alkohol/Äther mit 2 Molen Nitroessigester und Diäthylamin versetzt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach einigen Stunden ist das Salz des substituierten Glutarsäure-esters[1]) auskristallisiert. Ausbeute 83% d. Th. Schmp. 129°. Mischschmp. ohne Depression.

III. α-Nitro-β-amino-säureester

a) α-Nitro-β-äthylamino-β-isobutyl-propionsäureester

2,1 g Nitroessigester und 1,4 g Isovaleraldehyd werden in Ligroin zusammengegeben und auf 0° gekühlt. Unter Eiskühlung werden 0,75 g Äthylamin (5-proc.

Lösung in Ligroin) hinzugegeben. Sofort fällt ein Niederschlag aus, der mit kaltem Äther gewaschen wird. Schmp. 87°. Ausbeute 2,4 g = 56% d. Th.

$C_{11}H_{22}O_4N_2$ (246,31) Ber. C 53,67 H 8,94 N 11,38
Gef. » 53,73, 53,97 » 8,70, 8,94 » 11,54

b) α-Nitro-β-äthylamino-β-propyl-propionsäureester

Äquimolekulare Mengen Butyraldehyd, Nitroessigester und Äthylamin werden bei 0° in Ligroin umgesetzt, wie bei IIIa beschrieben. Der Nitro-amino-ester wird mit Äther/Alkohol gewaschen. Schmp. 87—88°. Ausbeute 52% d. Th.

$C_{10}H_{20}O_4N_2$ (232,26) Ber. N 12,07 Gef. N 12,22

c) α-Nitro-β-äthylamino-β-(p-chlorphenyl)-propionsäureester

Äquimolekulare Mengen p-Chlorbenzaldehyd, Nitroessigester und Äthylamin werden in Ligroin bei 0° umgesetzt. Sofort scheidet sich Wasser ab und nach einigen Min. kristallisiert der Nitro-amino-ester. Schmp. 90°. Ausbeute 73% d. Th.

$C_{13}H_{17}O_4N_2Cl$ (300,74) Ber. N 9,31 Gef. N 9,16

d) α-Nitro-β-äthylaminn-β-(α-furyl)-propionsäureäthylester

Furfurol, Nitroessigester und Äthylamin werden in äquimolekularen Mengen in Ligroin bei 0° umgesetzt. Sofort scheidet sich Wasser ab. Der Nitroaminoester kristallisiert nach einigen Stunden. Er wird mit Alkohol/Äther gewaschen. Schmp. 92°. Ausbeute 47% d. Th.

$C_{11}H_{16}O_5N_2$ (256,26) Ber. N 10,93 Gef. N 11,18

IV. Umsetzung der Nitro-amino-ester mit Äthylamin

a) 1,3-Dinitro-2-isobutyl-glutarsäure-diäthylester

α-Nitro-β-äthylamino-β-isobutyl-propionsäureester wird in Alkohol/Äther suspendiert und eine äquimolekulare Menge Äthylamin in Ligroin zugegeben. Sofort geht der Nitroaminoester in Lösung. Das Lösungsmittel wird i. V. abgesaugt. Der Rückstand kristallisiert nach einigen Stunden. Er wird mit Äther gewaschen und aus Äther mit Petroläther gefällt. Schmp. 102°.

$C_{15}H_{29}O_6N_3$ (379,41) Ber. N 11,07 Gef. N 11,04

Die Umsetzung kann auch in Ligroin durchgeführt werden. Auch in Ligroin geht der freie Nitro-amino-ester auf Zusatz von Äthylamin sofort in Lösung.

b) 4-(p-Chlorphenyl)-isoxazolinoxyd-dicarbonsäure-3,5-monoäthylester-diäthylamid

Der Ester IIIc wird in Alkohol/Äther suspendiert und eine äquimolekulare Menge Äthylamin in Ligroin zugegeben. Sofort geht der Nitroaminoester in Lösung. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels kristallisiert der Rückstand nach wenigen Minuten. Er wird mit Äther gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 176° (Zers.).

$C_{15}H_{17}O_5N_2Cl$ (340,75) Ber. N 8,22 Gef. N 8,39

V. Umsetzungen mit Nitroacetamid

4-Phenyl-isoxazolinoxyd-dicarbonsäure-3,5-diamid

1,2 g Nitroacetamid[7]) (Ammoniumsalz) werden in abs. Alkohol gelöst (etwa 100 ccm) und 1 g Benzal-anilin zugesetzt. Nach einem Tage ist das Isoxazol-

[7]) W. Steinkopf, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4625 (1904).

Derivat auskristallisiert. Durch Abdampfen der Hälfte des Alkohols kann eine weitere Menge gewonnen werden. Schmp. 194° (Zers.); aus Alkohol. Ausbeute 0,9 g = 72% d. Th.

$C_{11}H_{11}O_4N_3$ (249,12) Ber. C 53,10 H 4,42
Gef. » 52,76 » 4,56

4-(m-Nitrophenyl)-isoxazolinoxyd-dicarbonsäure-3,5-diamid

Ein Mol m-Nitrobenzaldehyd wird mit zwei Molen des Ammoniumsalzes des Nitroacetamids in heißem abs. Alkohol gelöst und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach einem Tag ist das Reaktionsprodukt auskristallisiert. Es wird aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 205° (Zers.). Ausbeute 84% d. Th.

$C_{11}H_{10}O_6N_4$ (294,12) Ber. C 44,95 H 3,42
Gef. » 45,14, 45,24 » 3,62, 3,43

Das Methylammoniumsalz des Nitroessigesters (2 Mol) wurde mit p-Methoxybenzal-anilin (1 Mol) wie beschrieben[1]) in abs. Alkohol umgesetzt. Neben dem Isoxazolinoxyd vom Schmp. 180° (Zers.) wurde aus dessen Filtrat eine isomere Substanz vom Schmp. 130° (Alkohol) isoliert. Durch Erhitzen in Alkohol wird sie nicht verändert. Ausbeute 24% d. T.

$C_{15}H_{18}O_6N_2$ (322,31) Ber. N 8,69 Gef. N 8,97

VI. Anlagerung von Nitroessigester an ungesättigte Verbindungen

a) Diäthylammoniumsalz des 1-Nitro-3-cyan-buttersäure-esters

1,6 g Acrylnitril werden in Ligroin mit 4 g Nitroessigester und 2,2 g Diäthylamin unter guter Eiskühlung versetzt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach 12 Stunden ist das Addukt auskristallisiert. Ausbeute 6,7 g = 81% d. Th. Schmp. 121° (Ligroin).

$C_{11}H_{22}O_4N_3$ (260,31) Ber. N 16,15 Gef. N 15,95

b) 1-Nitro-2,4-diphenyl-1-carboxyäthyl-butanon-4

Äquimolekulare Mengen Benzalacetophenon, Nitroessigester und Diäthylamin werden unter guter Kühlung in Ligroin zusammengegeben und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Ausbeute 94% d. Th. Schmp. 108° (Methanol).

$C_{23}H_{30}O_5N_2$ (414,44) Ber. N 6,77 Gef. N 6,94

c) 1,3-Dinitro-2-(α-furyl)-buttersäure-ester

2,8 g *α-(α-Furyl)-β-nitroäthylen*[8]), 2,6 g Nitroessigester und 1,3 g Diäthylamin werden in Ligroin wie beschrieben umgesetzt. Ausbeute 6,2 g = 95% d. Th. Schmp. 104° (Ligroin).

$C_{14}H_{24}O_7N_3$ (346,36) Ber. N 12,11 Gef. N 12,00

1,3-Dinitro-1,2-diphenyl-propan

Zu äquimolekularen Mengen von Phenylnitromethan und Phenylnitro-äthylen in Ligroin wird ein Tropfen Diäthylamin gegeben. Sofort scheidet sich das Anlagerungsprodukt ab. Es wird abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 148°. Ausbeute 94% d. Th.

$C_{15}H_{14}O_4N_2$ (286,30) Ber. C 62,98 H 4,90 N 9,79
Gef. » 63,13 » 5,13 » 9,95

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Überlassung der Verbrennungsapparatur, Herrn Chr. Felje für die Ausführung der Analysen.

[8]) J. Thiele u. H. Landers, Liebigs Ann. Chem. **369**, 303 (1909).

Über die Umsetzung von Nitroessigsäureäthylester mit Mannich-Basen

Über aliphatische Nitroverbindungen VI

Von *Alfred Dornow* und *Herbert Thies*

Unsere früheren Untersuchungen über aliphatische Nitroverbindungen haben ergeben, daß der Ersatz eines Aminorestes verschiedener Verbindungen durch Nitroessigester schon bei Zimmertemperatur eintritt. So gehen die Anlagerungsverbindungen des Esters an Schiffsche Basen leicht in β-substituierte α,α'-Dinitroglutarsäureester[1]) über. Die Umsetzungen von aliphatischen und aromatischen Aldehyden in Gegenwart von sekundären Aminen führen mit Nitroessigester in Ligroin bei 0° zu Nitro-oxyestern[2]), deren Bildung über die zunächst entstehenden Addukte von Aminen an Aldehyde zu erklären ist. Ähnlich reagiert Chloral-p-toluidin zum substituierten Nitroessigester[1]).

Daher schien der Austausch des Aminorestes von Mannich-Basen durch Nitroessigester unter milden Bedingungen möglich, zumal diese Amine verschiedentlich schon mit Verbindungen, die eine aktive Methylengruppe enthalten, allerdings unter schärferen Bedingungen mit Erfolg umgesetzt wurden.

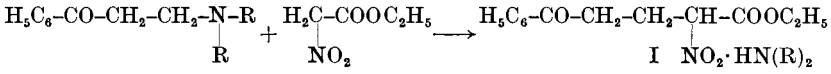
So sind Mannich-Basen aus Indol und Pyrrol mit Acylaminomalonestern in siedendem Xylol in Gegenwart von Natriumhydroxyd oder Natriumamid umgesetzt worden[3,4]). In Xylol bei 100° erhielten D. A. Lyttle und D. I. Weisblat[5]) aus Gramin und Nitroessigester den α-Nitro-β-indolyl-(3)-propionsäureester. Nach B. Reichert und H. Posemann[6]) reagiert in siedendem Methanol in Gegenwart von Natriummethylat ω-Dimethylamino-propiophenon mit Nitromethan unter Bildung eines Gemisches der durch Substitution der H-Atome im Nitromethan möglichen drei γ-Nitroketone. Mannich[7]) ließ auf Dimethylaminomethyl-cyclohexanon-(2) in Gegenwart von Natriumäthylat Acetessigester einwirken und

[1]) A. Dornow u. A. Frese, Liebigs Ann. Chem. **578**, 122 (1952).
[2]) A. Dornow u. A. Frese, ebenda, vorhergehende Veröffentlichung V.
[3]) H. Hellmann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **284**, 163 (1949).
[4]) W. Herz, K. Dittmer u. S. Cristol, J. Amer. chem. Soc. **70**, 504 (1948).
[5]) J. Amer. chem. Soc. **69**, 2118 (1947).
[6]) Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **275**, 67 (1937).
[7]) C. Mannich, W. Koch u. F. Borkowsky, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 355 (1937).

erreichte hier ebenfalls den Austausch des basischen Restes durch diese Verbindung mit aktiver Methylengruppe.

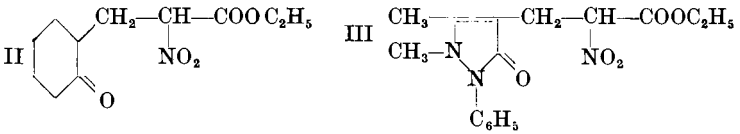
Wir setzten Nitroessigester mit tertiären Mannich-Basen bei Zimmertemperatur um und gelangten dabei zu einheitlichen Verbindungen, und zwar bisher zu substituierten Nitro-propionsäure-, Nitro-buttersäure-, Dinitro-glutarsäure- und Dinitro-azelainsäure-estern.

Die Mannich-Basen aus Acetophenon reagieren unter diesen Bedingungen zu Salzen des α-Nitro-γ-benzoyl-buttersäure-esters (I):

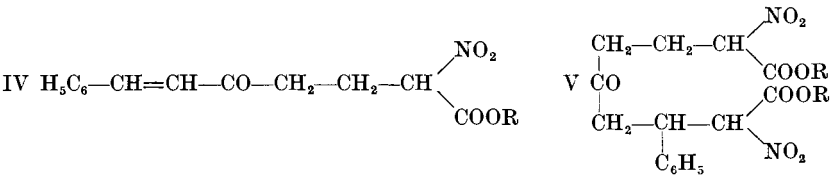


Aus 1-Diäthylaminomethyl-cyclohexanon-(2) entsteht das Salz des α-Nitro-β-cyclohexanon-(2)-propionsäure-esters (II).

Mannich-Basen aus Antipyrin werden so in Salze des α-Nitro-β-antipyryl-(4)-propionsäure-esters (III) übergeführt.

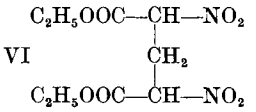


Auch die aus Benzalaceton, Formaldehyd und Diäthylamin erhaltene Base liefert mit Nitroessigester vermutlich die Verbindung IV, an die unter Einwirkung von überschüssigem Diäthylamin ein zweites Molekül Ester an die Doppelbindung angelagert wird. Es entsteht das bis-Diäthylammoniumsalz des α,α′-Dinitro-β-phenyl-δ-keto-azelainsäure-esters (V).

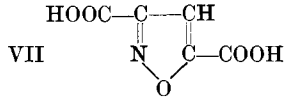


Aus Methylen-bis-diäthylamin, das ebenfalls als eine Art Mannich-Base aufgefaßt werden kann, konnte unter Ersatz beider Aminoreste durch zwei Moleküle Ester das Salz des unsubstituierten α,α′-Dinitro-glutarsäure-esters (VI) erhalten werden. Durch Erhitzen

mit 10-proc. Salzsäure entsteht daraus unter Abspaltung von salpetriger Säure und Ringschluß die 3,5-Isoxazol-dicarbonsäure (VII), die bereits auf anderem Wege von C. Musante[8]) dargestellt wurde.

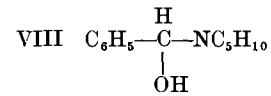


VI

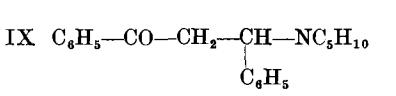


VII

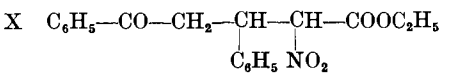
Im Verlaufe der Versuche, den Formaldehyd bei der Mannich-Kondensation durch Benzaldehyd zu ersetzen, erhielten wir im Falle der Umsetzung von Acetophenon, Benzaldehyd und Piperidin in Ligroin nur das N-Piperidyl-phenyl-carbinol (VIII), welches sich nicht weiter mit Acetophenon umsetzen ließ. Zugänglich ist die gewünschte Verbindung (IX) auf einem von H. Stobbe und A. Rosenburg[9]) angegebenen Wege, durch Anlagerung von Piperidin an Benzalacetophenon. Mit Nitroessigester läßt sie sich zu dem erwarteten α-Nitro-β-phenyl-γ-benzoyl-buttersäure-ester (X) umsetzen.



VIII



IX



X

Da sich viele Mannich-Basen unter dem Einfluß erhöhter Temperatur oder in alkalischer Lösung in α,β-ungesättigte Ketone umwandeln, erklärten Mannich sowie Reichert und Posemann den Reaktionsverlauf der Verdrängung des Aminorestes durch Substanzen mit reaktionsfähiger Methylengruppe über die primär entstandenen Olefine, an die dann Anlagerung erfolgt.

Hellmann und Renz[10]) stellten dagegen fest, daß die Umsetzung tertiärer Mannich-Basen nicht über den Umweg einer Michael-Reaktion der Äthylenverbindungen verläuft. Das steht mit unseren Ergebnissen insofern in Einklang, als auch das Dialkylaminomethyl-antipyrin mit Nitroessigester zum subst. Nitro-propionsäureester reagiert, obwohl die Bildung eines Olefins als Zwischenprodukt nicht möglich ist.

Zur Erklärung dieser Reaktion tertiärer Mannich-Basen mit Nitroessigester kann zunächst eine Salzbildung zwischen beiden

[8]) Gazz. chim. ital. **72**, 134 (1942).
[9]) J. prakt. Chem. (2) **86**, 230, 250 (1912).
[10]) H. Hellmann u. E. Renz, Chem. Ber. **84**, 901 (1951).

Komponenten angenommen werden. In einem derartigen Ammoniumsalz sind die Bindungen der einzelnen Liganden an das N-Atom gelockert. Damit besteht die Möglichkeit, daß außer dem Wasserstoff auch der kompliziertere Rest der Mannich-Base — die Methylgruppen haben erfahrungsgemäß die größte Haftfestigkeit — als Kation abdissoziieren kann und mit dem Anion zum substituierten Nitro-carbonsäureester zusammentritt. Ist dieser letzte Schritt der Reaktion, wie zum Beispiel bei der Spaltung von Mannich-Basen mit Oxalsäure[11]) nicht möglich, so stabilisiert sich das Kation unter Abspaltung eines Protons vom β-ständigen C-Atom und unter Ausbildung einer C,C-Doppelbindung, falls die Struktur der verwendeten Mannich-Base dies zuläßt[12]).

Die Untersuchungen werden fortgesetzt; es sollen unter anderem auf diesem Wege auch α-Aminosäuren hergestellt werden.

Beschreibung der Versuche

α-Nitro-γ-benzoyl-buttersäureäthylester (I)

Dimethylammoniumsalz. 1,8 g ω-Dimethylamino-propiophenon wurden in 20 ccm Ligroin gelöst, auf 0° abgekühlt und langsam 1,3 g Nitroessigester hinzugefügt. Am folgenden Tage wurde das Ligroin abgegossen und das gelbe Öl mit Äther/Petroläther verrieben, bis es erstarrte. Nach dem Abfiltrieren wurde mit kaltem Äther gründlich ausgewaschen und mit abs. Äthanol/Petroläther umgefällt. Schmp. 108—109° (Zers.). Die Verbindung beginnt schon nach kurzer Zeit sich unter Abspaltung von Dimethylamin zu zersetzen. Sie ist leicht löslich in Wasser, löslich in Äthanol und Benzol, wenig löslich in Äther, Petroläther und Ligroin.

$C_{15}H_{22}O_5N_2$ (310,3) Ber. N 9,03 Gef. N 8,95

Diäthylammoniumsalz. 1,8 g ω-Dimethylamino-propiophenon wurden in 20 ccm Ligroin gelöst und 1,3 g Nitroessigester hinzugefügt. Nach dem Zusatz von 0,7 g Diäthylamin löste sich der Nitroessigester wieder auf. Das am folgenden Tage im Eisbad abgeschiedene Öl wurde nach dem Anreiben mit Äther/Petroläther langsam fest. Das gelbliche Produkt wurde abgesaugt und sorgfältig mit kaltem Äther mehrmals gewaschen. Aus Benzol bei 35° umkristallisiert, fielen Kristalle vom Schmp. 118—119°.

$C_{17}H_{26}O_5N_2$ (338,4) Ber. N 8,28 Gef. N 8,29

Piperidiniumsalz. 2,2 g N-Piperidyl-propiophenon wurden in 20 ccm Ligroin gelöst und mit 1,3 g Nitroessigester versetzt. Die ölige Schicht wurde beim

[11]) H. M. E. Cardwell, J. chem. Soc. [London] **1950**, 1056.
[12]) s. a. H. R. Snyder u. E. L. Eliel, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1703 (1948).

Anreiben langsam dickflüssiger und kristallisierte schließlich nach Zusatz von 4 Tropfen Piperidin vollständig. Nach dem Filtrieren und Nachwaschen mit kaltem Äther wurde aus Benzol/Petroläther umgefällt. Ausbeute 3,0 g = 86% d. Th. Schmp. 111°.

$C_{18}H_{26}O_5N_2$ (350,4) Ber. N 7,99 Gef. N 7,84

Diäthylammoniumsalz des α-Nitro-β-cyclohexanon-(2)-propionsäureäthylesters (II)

3,6 g Diäthylaminomethyl-cyclohexanon wurden in 30 ccm Ligroin gelöst und 2,6 g Nitroessigester hinzugefügt. Dann wurde mit soviel Diäthylamin versetzt, daß sich der Nitroessigester eben vollständig wieder auflöste. Das nach einiger Zeit im Eisbad ausgeschiedene Öl wurde nach dem Anreiben mit Äther/Petroläther bald fest. Mit Äther nachgewaschen, erhielten wir eine Ausbeute von 6,1 g. Nach mehrfachem Umfällen mit Benzol/Petroläther ist der Schmp. der farblosen Kristalle 96—96,5°.

$C_{15}H_{28}O_5N_2$ (316,4) Ber. N 8,86 Gef. N 8,80

α-Nitro-β-antipyryl-(4)-propionsäure-äthylester (III)

Diäthylammoniumsalz. 3,5 g Diäthylaminomethyl-antipyrin und 1,7 g Nitroessigester wurden in 40 ccm einer Mischung aus gleichen Teilen abs. Äthanol und abs. Äther gelöst. Am folgenden Tage hatte sich das Kondensationsprodukt als weiße Kristallmasse abgeschieden. Ausbeute 5 g. Nach dem Auswaschen mit kaltem Äther und 2-maligem Umfällen mit abs. Äthanol/Äther lag der Schmp. bei 84°.

$C_{20}H_{30}O_5N_4$ (406,5)	Ber. C 59,10	H 7,44	N 13,79
	Gef. » 58,98	» 7,73	» 14,25

Piperidiniumsalz. Die Arbeitsvorschrift entspricht der vorher geschilderten. Die anfallende hygroskopische Substanz wurde zweimal aus Äther umkristallisiert und besaß dann nach scharfem Trocknen i. V. über P_2O_5 den Schmp. 89°. Ausbeute 86%.

$C_{21}H_{30}O_5N_4$ (418,5) Ber. N 13,39 Gef. N 13,45

Bis-diäthylammoniumsalz des α,α'-Dinitro-β-phenyl-δ-keto-azelainsäure-diäthylesters (V)

Zu 2,31 g Diäthylaminomethyl-benzalaceton in 30 ccm Ligroin gelöst, wurden unter Eiskühlung 2,66 g Nitroessigester gegeben und anschließend 0,8 g Diäthylamin hinzugefügt. Der Ansatz blieb 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde die überstehende Ligroinlösung abgegossen und das gelbe Öl im Eisbad mit abs. Äther so lange verrieben, bis sich die Masse filtrieren ließ. Nach dem Auswaschen mit kaltem abs. Äther wurde das Salz mit Äthanol/Äther umgefällt und dann mehrfach mit abs. Äther nachgewaschen. Schmp. 79—81° (Zers.). Ausbeute etwa 80% d. Th.

$C_{27}H_{46}O_9N_4$ (570,7)	Ber. C 56,82	H 8,13	N 9,82
	Gef. » 56,84	» 8,21	» 9,43

Bis-diäthylammoniumsalz des α,α'-Dinitro-glutarsäure-diäthylesters (VI)

3,2 g Methylen-bis-diäthylamin wurden in 40 ccm Ligroin gelöst, auf 0° gekühlt und 5,2 g Nitroessigester langsam zugetropft. Die Temperatur wurde bei 0° gehalten. Nach andauerndem Reiben wurde die ölige Schicht schließlich fest.

Das abfiltrierte Salz wurde mit 50 ccm eiskaltem abs. Äther sorgfältig ausgewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Ausbeute quantitativ. Schmp. 95—96°.

$C_{17}H_{36}O_8N_4$ (424,5)	Ber.	C 48,10	H 8,55	N 13,20
	Gef.	» 48,03	» 8,45	» 12,56

3,5-Isoxazol-dicarbonsäure (VII)

VI wurde in etwa der 40-fachen Menge 10-proc. Salzsäure gelöst und zwei Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Das Ungelöste wurde nach dem Erkalten abfiltriert, die salzsaure Lösung mehrfach mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde mit heißem Chloroform ausgekocht, abfiltriert und zweimal aus Dioxan umkristallisiert. Schmp. 214°.

$C_5H_3O_5N$ (157,08)	Ber.	C 38,23	H 1,93	
	Gef.	» 38,67	» 1,95	

N-Piperidyl-phenyl-carbinol (VIII)

3,2 g Benzaldehyd wurden in 25 ccm Ligroin gelöst und mit 2,6 g Piperidin versetzt. Nach einigen Minuten begann eine Kristallabscheidung. Nach $^1/_2$ Stunde wurde abgesaugt. Ausbeute 5 g = 88% d. Th. Die Substanz wurde aus Ligroin bei 40° umkristallisiert und mit wenig eiskaltem Äther nachgewaschen. Schmp. 58°. Das Carbinol ist löslich in Äthanol und Äther, wenig löslich in Ligroin und unlöslich in kaltem Wasser. Es geht an der Luft und in Lösung schnell in Benzaldipiperidin über.

$C_{12}H_{17}ON$ (191,3)	Ber.	N 7,32	Gef. N 7,16

Piperidiniumsalz des α-Nitro-β-phenyl-γ-benzoyl-buttersäureäthylesters (X)

2,05 g N-Piperidyl-benzylacetophenon (IX) wurden in 20 ccm Ligroin warm gelöst und zu der klaren Lösung 0,93 g Nitroessigester gegeben. Am folgenden Tage war die ölige Schicht im Eisbad erstarrt. Das Produkt wurde mit Äther gewaschen. Ausbeute 2,8 g. Aus Methanol umkristallisiert, schmilzt die Verbindung bei 134°. Sie ist unlöslich in Wasser und Äther, schwer löslich in Ligroin, und löslich in Methanol und Äthanol.

$C_{24}H_{30}O_5N_2$ (426,5)	Ber.	C 67,58	H 7,09	N 6,57
	Gef.	» 67,20	» 7,05	» 6,62

Synthesen von Pyrrolizidinderivaten (II. Mitteilung)

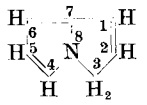
Von *Fritz Micheel* und *Hans Albers*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster/Westf.)

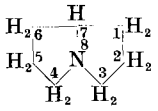
(Eingegangen am 16. April 1953)

(Mit 4 Figuren im Text)

In der I. Mitteilung[1]) wurde im Jahre 1936 erstmalig das Ringsystem des Pyrrolizins (I) in Form von Derivaten beschrieben. Die Arbeiten mußten seinerzeit aus äußeren Gründen abgebrochen werden und konnten erst im Jahre 1949 wieder aufgenommen werden.



I*)



II

Damals wurden etwa gleichzeitig von G. Menschikoff[2]) und von G. R. Clemo[3]) die Synthesen von Derivaten des Hexahydro-pyrrolizins, des Pyrrolizidins (II) beschrieben. Inzwischen sind eine Reihe von Pyrrolizidin-Derivaten in verschiedenen Laboratorien dargestellt worden[4]), und das Ringsystem des Pyrrolizidins ist als Bestandteil vieler Alkaloide erkannt worden. Wir interessierten uns für solche Derivate von II, die Seitenketten an den C-Atomen 3 und 4 tragen und fanden als geeignetes Ausgangsmaterial das 3,4-Diketopyrrolizidin (V), das Leonhard[4]) als unter nicht reproduzierbaren Bedingungen erhaltenes zufälliges Nebenprodukt beschreibt. Wir stellten es auf folgendem Wege in guter Ausbeute her[5]): Acrylsäuremethylester wurde mit Nitromethan bei Gegenwart von Triton B zum γ-Nitro-pimelinsäure-dimethylester kondensiert[6]) (III). Dieser

[1]) F. Micheel u. W. Kimpel, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1990 (1936).

*) Die Bezifferung in dieser Art erfolgte seinerzeit auf Wunsch der Redaktion der „Berichte".

[2]) Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1802 (1936).

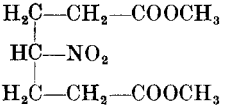
[3]) G. R. Clemo u. M. P. Metcalfe, J. chem. Soc. [London] **1936**, 606.

[4]) V. Prelog u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1101 (1939); Helv. chim. Acta **27**, 531 (1944); F. Galinovsky u. E. Reichardt, Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 138 (1944); R. Adams u. N. J. Leonhard, J. Amer. chem. Soc. **66**, 257 (1944); N. J. Leonhard u. Mitarb. J. Amer. chem. Soc. **69**, 690 (1947); **70**, 2504 (1948); **71**, 1758 (1949); **73**, 2371 (1951).

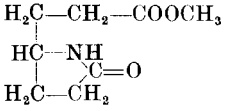
[5]) Diplomarbeit Hans Albers (Münster 1950).

[6]) H. A. Bruson, Amer. P. 2342119 u. 2390918.

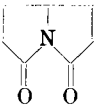
wurde durch Hydrierung mit Platinoxyd im Autoklaven in das Halblactam (IV) übergeführt (Leonhard[4]). Nach dem Verseifen der Estergruppe mit 20-proc. Salzsäure konnte durch Behandeln mit Essigsäure-anhydrid das 3,4-Dioxo-pyrrolizidin (V) in guter



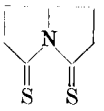
III



IV



V



X

Ausbeute erhalten werden. Auch aus γ-Amino-pimelinsäure konnte V in analoger Weise gewonnen werden. V zeigte im wesentlichen die Eigenschaften eines Di-lactams und nur in geringem Maße die eines Ketons. Die UV-Absorption (Fig. 1) zeigt ein schwaches aber deut-

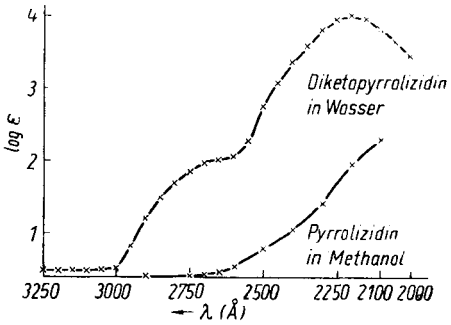


Fig. 1

Diketopyrrolizidin in Wasser
Pyrrolizidin in Methanol

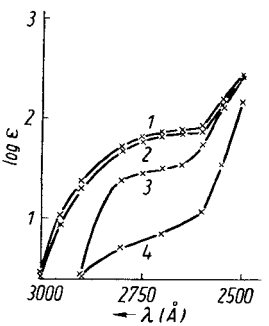


Fig. 2

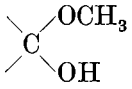
Diketopyrrolizidin (Dioxo-pyrrolizidin) in Methanol

1 sofort gemessen
2 10 Min. mit UV-Licht bestrahlt
3 45 Min. mit UV-Licht bestrahlt
4 mehrere Stunden mit UV-Licht bestrahlt

liches Maximum bei 2670 Å, was einer Ketogruppe entspricht, wobei die geringe Verschiebung zum Kurzwelligen (2740 Å bei einfachen Ketonen[7])) auf die Stellung der CO-Gruppe im Fünfring zurückzuführen ist[8]). Die zweite Bande bei 2200 Å entspricht einer Lactam-

[7]) G. Scheibe, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1330 (1924).
[8]) H. L. Deulen u. G. Volkert, Z. physik. Chem., Abt. B **8**, 68 (1930).

gruppe, wie sie bei Säureamiden auftritt[9]). Das Vorliegen sowohl einer Keto- wie einer Lactamgruppierung ist vom Standpunkte der Elektronentheorie verständlich: Das einsame Elektronenpaar des Stickstoffatoms kann im Sinne der mesomeren Formeln der Säureamide nur in Wechselwirkung zu jeweils einer Carbonyl-gruppe treten, was zur Ausbildung der Lactambande führt, während die zweite CO-Gruppe als echte Carbonyl-Gruppe die entsprechende Bande zeigt. Zum Vergleich wurde das Pyrrolizidin (II) gemessen, das leicht aus V durch Reduktion mit $LiAlH_4$ erhalten werden kann. Nach diesem Verfahren ist Pyrrolizidin ganz wesentlich leichter als nach dem von Galinovsky[4]) beschriebenen zugänglich.

Das Vorhandensein einer Keto- und einer Lactam-gruppierung zeigt sich weiterhin bei einer Reihe von weiter unten beschriebenen Umsetzungen von V. Beachtung verdient das Verhalten von V in methanolischer Lösung. Während beim Aufbewahren im Dunkeln das Absorptionsspektrum unverändert und mit dem in wäßriger Lösung übereinstimmend gefunden wurde, verschwand beim Bestrahlen mit UV-Licht das der Ketogruppe zukommende Maximum nach mehreren Stunden (s. Fig. 2). Man muß annehmen, daß die Carbonylgruppe in die Gruppe  übergeht, was mit früheren Beobachtungen (Micheel und Kimpel[1])) an 3-Keto-pyrrolizin-Derivaten übereinstimmt. Im Gegensatz zu letzteren werden jedoch die Halbacetale leicht wieder in die Carbonylverbindungen zurückverwandelt: Man erhält beim Abdampfen der bestrahlten alkoholischen Lösungen reines V zurück, während bei dem früher beschriebenen Pyrrolizinon-Derivate Alkohole sehr fest gebunden vorlagen.

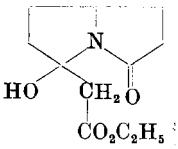
Auch das chemische Verhalten von V entspricht mehr dem eines Di-lactams. Mit verdünnten Säuren und Basen wird γ-Amino-pimelinsäure bzw. deren Salze zurückerhalten, und es gelang, weder ein Semicarbazon noch ein Phenylhydrazon oder ein Oxim zu erhalten. Durch Umsetzen mit Diphosphorpentasulfid wird das Pyrrolizidin-3,4-dithion (X) erhalten. Weiter unten wird auf die Eigenschaften des CO—N—CO-Systems zurückgekommen.

Die Versuche, an die C-Atome 3 und 4 von V Seitenketten anzubauen, führten zu folgenden Ergebnissen: Es gelang uns nicht, Blausäure zum Mono- oder Bis-cyanhydrin zu addieren. Auch mit Malonester konnte keine Einführung von Seitenketten erzielt

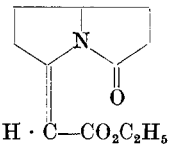
[9]) H. Ley u. B. Arends, Z. physik. Chem., Abt. B **17**, 200 (1932); H. Ley u. H. Specker, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 192 (1939).

werden. Als Nebenprodukt wurde bei Verwendung von Piperidin als Katalysator das Piperidid des Halblactams der γ-Amino-pimelinsäure gewonnen, das auch unmittelbar aus V und Piperidin entsteht. Ebensowenig gelang es, durch Stobbe-Kondensation[10]) mit Bernsteinsäureester, auch unter Verwendung von Kalium-tert.-butylat[11]) als Katalysator, Seitenketten einzuführen. Dies Verhalten entspricht also dem Di-lactam-Charakter von V.

Anders ist das Verhalten von V gegenüber metallorganischen Verbindungen. Bei der Umsetzung mit Brom-essigester nach Reformatski[12]) konnte eine, jedoch trotz aller Bemühungen nicht die zweite CO-Gruppe zur Reaktion gebracht werden. Man er-



VI



VII

hält den 3-Oxo-4-oxy-pyrrolizidin-4-essigsäureäthylester (VI) und sein Wasserabspaltungsprodukt, den 3-Oxo-pyrrolizidyliden-4-essigsäure-äthylester (VII). VII kann auch aus VI durch Wasser-

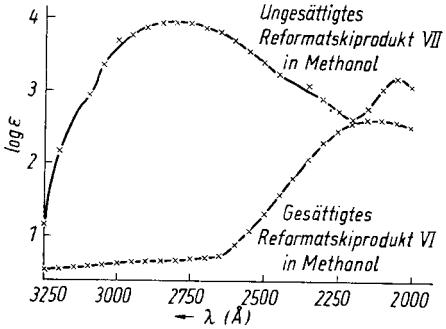


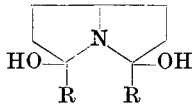
Fig. 3

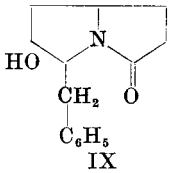
abspaltung gewonnen werden. Da in VI nur noch eine CO-Gruppe für die Mesomerie mit dem einsamen Elektronenpaar des N-Atoms zur Verfügung steht, überwiegt nunmehr, wie die UV-Absorption

[10]) Liebigs Ann. Chem. **287**, 283 (1894).
[11]) W. H. Johnson u. R. Petersen. J. Amer. chem. Soc. **67**, 1357 (1945).
[12]) Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 1210 (1887).

zeigt (Fig. 3), der Lactam-charakter. Die Keto-bande ist verschwunden. Zum Vergleich ist das Absorptionsspektrum von VII angegeben, das die starke Absorption des konjugiert ungesättigten Systems zeigt. Als Nebenprodukt der Reformatski-Reaktion wurde der γ-Brom-acetessigester als Cu^{++}-salz isoliert. VII wurde auch bei der Kondensation von V mit Brom-malonsäure-diäthylester in geringer Menge erhalten.

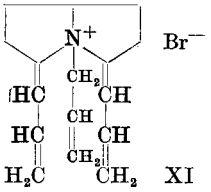
Anders war das Verhalten des Dioxo-pyrrolizidins (V) gegenüber Grignardschen Verbindungen. Die Reaktionsfähigkeit wurde zunächst an solchen mit gesättigten Resten geprüft und dann mit ungesättigten Grignard-Verbindungen mehrere weitere Derivate hergestellt. Diese boten die Möglichkeit, durch Oxydation der Seitenketten zu Carbonsäuren zu gelangen, die das erste Ziel der vorliegenden Untersuchung waren. Phenyl-magnesiumbromid ergab das 3,4-Dioxy-3,4-diphenyl-pyrrolizidin (VIII). VIII spaltet auch bei der Destillation im Hochvakuum kein Wasser ab. Es bilden sich also offenbar nur semicyclische Doppelbindungen, sofern diese konjugiert zu CO oder C=C-Bindungen (s. weiter unten) in den Seitenketten stehen, jedoch keine Doppelbindung in den Ringen. Die tert. Hydroxylgruppen lassen sich nicht mit Acetanhydrid verestern. VIII reagiert neutral und addiert nicht Alkylhalogenide.





IX

VIII $R = C_6H_5$
XII $R = C \vdots C \cdot C_6H_5$
XIII $R = CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH = CH_2$
XIV $R = CH_3$
XV $R = C_2H_5$



XI

Bemerkenswerterweise gibt Benzyl-magnesiumbromid nur ein Mono-Derivat, das 3-Oxo-4-oxy-4-benzyl-pyrrolizidin IX. Auch mit großen Überschüssen an Grignardschem Reagens tritt keine weitere Umsetzung ein. Das Unvermögen der zweiten CO-Gruppe, mit Grignard zu reagieren, scheint, wie Betrachtungen am Modell zeigen, auf eine sterische Behinderung zurückzuführen zu sein. IX spaltet ebenfalls beim Erhitzen über den Schmelzpunkt kein Wasser ab. Die Bildung einer zum aromatischen Ring konjugierten Doppelbindung

ist nicht so begünstigt, wie die eines konjugierten aliphatischen Systems (VII, XI).

Bei der Umsetzung von Grignard-Verbindungen, die C=C-Doppelbindungen enthielten, erwies sich Allyl-magnesiumbromid[13]) als ungeeignet, da dieses mit Allylbromid einen stabilen Komplex $C_3H_5MgBr \cdot C_3H_5Br$[14]) bildet. Dies Allyl-bromid reagiert mit dem Stickstoff-atom des Pyrrolizidin-Derivates, und man erhält das Salz einer quartären Base, des N-Allyl-3,4-diallyliden-pyrrolizidins (XI). Bemerkenswert ist, daß unter dem Einfluß der Doppelbindungen der Seitenketten unmittelbar 2 Mol Wasser unter Bildung konjugierter Systeme abgespalten werden. Alle Versuche, aus der Grignard-Verbindung das komplex gebundene Allyl-bromid durch Erhitzen oder durch Behandeln mit Triäthylamin zu entfernen, schlugen fehl. Offenbar wird es erst nach Umsetzung des Grignardschen Moleküls in Freiheit gesetzt. Auch der Zusatz von Trimethylamin zur Reaktionslösung verhindert nicht, daß der Allyl-rest an das N-Atom des Pyrrolizidin-Derivates ging.

Da die leichte Wasserabspaltung die Umsetzungsprodukte mit α,β-ständigen Doppelbindungen in den Seitenketten für die weiteren Reaktionen unbrauchbar machte, wurde V mit Phenyl-äthinyl-magnesiumbromid und n-Butenyl-3,4-magnesiumbromid-1 umgesetzt. Man erhielt das 3,4-Dioxy-3,4-di-(phenyl-äthinyl)-pyrrolizidin XII und das 3,4-Dioxy-3,4-di-(1'n-buten-3',4'-yl)-pyrrolizidin (XIII). Die Grignard-Verbindung des n-Brom-1-butens-3,4 wurde analog der des Allylbromids gewonnen und ihre Struktur durch Umsetzung mit Aceton zum bekannten[15]) 2-Methyl-hexen-5-ol-2 bewiesen. Beide Substanzen zeigten keine Neigung zur Wasserabspaltung (an den tertiären Hydroxyl-gruppen), ebensowenig wie die ebenfalls synthetisierten Dimethyl-(XIV) und Diäthyl-Derivate (XV).

Durch Oxydation von XIII mit Ozon wurde das sehr stabile Monolacton der 3,4-Dioxy-pyrrolizidin-3,4-di-3'-propionsäure (XVI) erhalten, das sich als einbasische Säure titrieren läßt.

Der Lactonring ist gegenüber Aufspaltungsversuchen sehr widerstandsfähig (in Analogie zu älteren Beobachtungen an Lactonsäuren[16]). Durch Destillation im Hochvakuum kann das Dilacton gewonnen werden. Bei Verestern mit Diazomethan oder methanolischer Salzsäure entsteht der Methyl-ester der Lactonsäure.

---

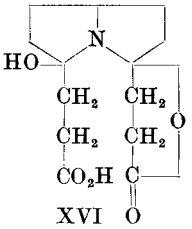
[13]) Dargestellt in Anlehnung an das Verfahren von A. Gilman u. Mitarb., Bull. Soc. chim. France [4] **43**, 1322 (1928); Recueil Trav. chim. Pays-Bas **45**, 314 (1926).

[14]) J. Houben, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 2897 (1903).

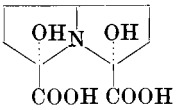
[15]) A. Hantzsch, Liebigs Ann. Chem. **250**, 264 (1888).

[16]) A. Baeyer, u. V. Villinger, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 1958 (1897), H. Stobbe, A. Striegel u. C. Meyer, Liebigs Ann. Chem. **321**, 112 (1902).

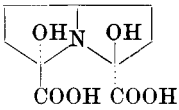
Aus XII wurde durch Ozonspaltung die 3,4-Dioxy-pyrrolizidin-3,4-dicarbonsäure gewonnen. Es konnte, je nachdem, wie die Addition der Grignard-Verbindungen erfolgt war, eine *cis*- und eine *trans*-Dicarbonsäure erwartet werden (XVII und XVIII). Eine



XVI

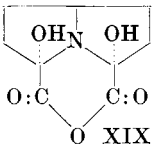


XVII

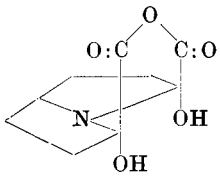


XVIII

trans-Säure (XVIII) könnte, da zu jeder Carboxylgruppe eine γ-ständige Hydroxyl-gruppe auf der gleichen Seite des Ringsystems vorhanden ist, ein Mono- oder Di-lacton bilden, während bei einer *cis*-Säure die Bildung eines inneren Anhydrides oder cyclischen Imids möglich ist. Die erhaltene Säure ließ sich glatt als Dicarbonsäure titrieren. Ihre Struktur wird dadurch bewiesen, daß beim Erhitzen im Hochvakuum Kohlenoxyd und Wasser abgespalten werden und 3,4-Dioxo-pyrrolizidin überdestilliert. Die *cis*-Stellung der Carboxylgruppen (Formel XVII) ergibt sich daraus, daß beim Erhitzen mit Acetanhydrid unter Abspaltung von einem Mol Wasser ein neutrales Anhydrid XIX erhalten wird. Die *trans*-Dicarbonsäure (XVIII) müßte bei Abspaltung von einem Mol Wasser eine Lactonsäure, bei Abspaltung von zwei Mol Wasser ein neutrales Dilacton geben. XIX geht beim Erhitzen mit überschüssiger Lauge unter Öffnung des Anhydridringes in das Salz von XVII über.



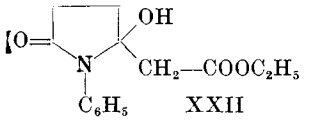
XIX



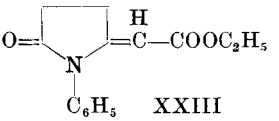
Es gelang jedoch nicht, ein cyclisches Imid zu gewinnen, da bei allen bisherigen Versuchen das Diamid erhalten wurde. *Das Anhydrid XIX ist somit der erste Stoff, bei dem ein 3-wertiges Stickstoffatom Zentralatom dreier Ringe ist.*

Zum Vergleich mit dem Dioxo-pyrrolizidin V wurden das N-Phenyl- (XX) und das N-Methyl-succinimid (XXI) herangezogen. Von XX ist bekannt, daß es mit Grignardschen Verbindungen Mono- und

Di-substitutionsprodukte bildet[17]), von denen letztere unter Wasserabspaltung konjugiert ungesättigte Pyrrolderivate bilden. Wir haben XX nach Reformatski umgesetzt und einen N-Phenyl-2-oxy-5-oxo-pyrrolidin-2-essigsäureäthylester (XXII) und durch Wasserabspaltung daraus den ungesättigten Ester XXIII erhalten; es liegt also eine analoge Reaktionsweise wie bei V vor.



XXII



XXIII

XX kann, ebenfalls analog V, durch $LiAlH_4$ ohne Schwierigkeiten zum N-Phenyl-pyrrolidin reduziert werden, das als Pikrat identifiziert wurde. Für den Vergleich der UV-Absorption wurde mit Rücksicht auf die Absorption der Phenyl-kerne nicht XX, sondern

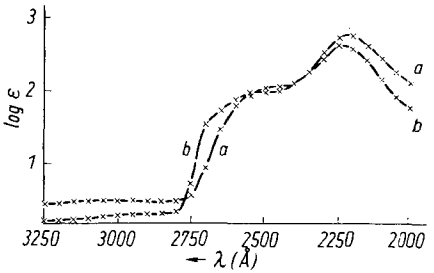


Fig. 4. N-Methylsuccinimid in a) Wasser b) Methanol

XXI gewählt. Es zeigt, wie aus Fig. 4 hervorgeht, die gleichen Absorptionsbanden einer Keto- und einer Lactamggruppe, wie sie V zukommen. Im Gegensatz zu dem bei V beobachteten ändert sich jedoch das Spektrum in Methanol nicht.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die sachliche Unterstützung und dem Fonds der Chemie für die Gewährung eines Stipendiums an den einen von uns (A.).

Beschreibung der Versuche[18])

3,4-Dioxo-pyrrolizidin (V)

Der γ-Nitro-pimelinsäure-dimethyl-ester*) (III), die γ-Amino-pimelinsäure und die Halblactame der γ-Amino-pimelinsäure und ihres Methylesters (IV) wurden

[17]) R. Lukeš, Chem. Zbl. [I], **1929** 1454; R. Lukeš u. V. Prelog, Collect. Trav. chim. Tchécoslov. **1**, 334 (1929).

[18]) Weitere Einzelheiten siehe Dissertation Hans Albers, Münster 1953.

*) Wir danken der Firma Röhm & Haas, Darmstadt, für den zur Verfügung gestellten Acrylsäure-ester.

mit geringen Abänderungen nach den Vorschriften der Literatur (Bruson[6]), Leonhardt[4]) in guten Ausbeuten gewonnen.

3 g γ-Amino-pimelinsäure, die zunächst durch Schmelzen lactamisiert werden, oder 2,3 g ihres Halblactams werden in einem Rundkolben mit 3,5 ccm Acetanhydrid 5 Min. zum Sieden erhitzt, sodann wird i. V. zur Trockne gedampft. Der kristalline Rückstand wird in Äthanol gelöst, die Lösung filtriert und eingeengt. Nach beendeter Kristallisation wird abgesaugt, mit wenig Äthanol und viel Äther ausgewaschen und getrocknet. Ausbeute 1,95 g (82% d. Th.). Schmp. 176°.

Piperidid des Halblactams der γ-Amino-pimelinsäure

Dies Piperidid wird am besten durch 4-stündiges Erhitzen von 0,2 g V mit 1 ccm Piperidin auf dem Dampfbade erhalten. Umkrist. aus Alkohol. Schmp. 128°.

$C_{12}H_{20}O_2N_2$ (224,3)	Ber.	C 64,25	H 8,98	N 12,48
	Gef.	» 63,77	» 8,40	» 12,74

3-Oxo-4-oxy-pyrrolizidin-4-essigsäure-äthylester (VI)

In einer geeigneten Apparatur wird 1 g V in 5 ccm trocknem Benzol und 3 g Bromessigsäure-äthylester gelöst. Zu der zum Sieden erhitzten Lösung werden portionsweise insgesamt 0,6 g Zinkstaub gegeben, der nach etwa einstündigem Sieden verbraucht ist. Nach dem Abkühlen wird mit verd. Salzsäure versetzt und mehrmals mit Wasser ausgewaschen. Verarbeitung der benzolischen Phase s. unten. Aus der wäßrigen Phase werden das Halogenion mit Silbercarbonat und das in Lösung gegangene Silberion mit H_2S in üblicher Art entfernt; da der p_H-Wert der Lösung auf 5,5 stieg, fiel auch alles Zinkion als Sulfid. Nach dem Eindampfen der farblosen Lösung kristallisiert der Rückstand beim Stehen im Kühlschrank. Umkristallisiert aus Wasser oder Alkohol (verlustreich). Schmp. 52°. Ausbeute 700 mg (44% d. Th.).

$C_{11}H_{17}O_4N$ (227,3)	Ber.	C 58,57	H 7,54	N 6,16	OC_2H_5 19,82
	Gef.	» 58,85	» 7,39	» 6,22	» 19,51

3-Oxo-pyrrolizidyliden-essigsäure-äthylester (VII)

Die benzolische Phase des vorigen Versuches wird getrocknet und nach dem Abdampfen des Benzols der Rückstand im Hochvakuum destilliert.

Fraktion I, Sdp. 75—80° ist nach der Analyse γ-Bromacetessigester; das aus Alkohol umkristallisierte Kupfersalz zeigt in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur Schmp. 161° (Zers.).

Fraktion II, Sdp. 180—200°, erstarrt schnell und wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Schmp. 84°. Ausbeute 280 mg (19% d. Th.).

$C_{11}H_{15}O_3N$ (209,2)	Ber.	C 63,13	H 7,22	N 6,69
	Gef.	» 62,63	» 7,89	» 6,79

VII wird auch in geringen Mengen erhalten, wenn 0,6 g V in trocknem Benzol mit 2—2,5 g Brom-malonester und 0,7 g Zinkspänen in der Hitze behandelt werden.

3,4-Dioxy-3,4-diphenyl-pyrrolizidin (VIII)

Die Umsetzungen von V mit Grignard-Verbindungen können wegen seiner geringen Löslichkeit in Äther nicht in diesem ausgeführt werden. Sie verlaufen

glatt in Benzol oder Anisol. Benzol wurde wegen des niedrigeren Siedepunktes bevorzugt.

Phenyl-magnesiumbromid wird aus 0,5 g Magnesium und 3 g Brombenzol in abs. Äther in üblicher Weise hergestellt. Sodann wird der Äther i. V. entfernt, der Rückstand in 10 ccm trocknem Benzol gelöst und zu dieser Lösung eine Lösung von 1 g V in 30 ccm trocknem Benzol schnell unter Kühlen des Kolbens mit Wasser zugetropft. Nach anschließendem 10-minütigen Kochen ist die Reaktion beendet. Die Aufarbeitung erfolgt in der für Grignard-Reaktion üblichen Weise. Das erhaltene Rohkristallisat wird aus Alkohol (Zusatz von Aktivkohle) umkristallisiert. Schmp. 182°, Ausbeute 1,9 g (53% d. Th.).

$C_{19}H_{21}O_2N$ (295,4)	Ber.	C 77,25	H 7,16	N 4,77
	Gef.	» 77,04	» 7,13	» 4,80

3-Oxo-4-oxy-4-benzyl-pyrrolizidin (IX)

Aus 3,5 g Benzylbromid und 0,5 g Magnesium wird eine Grignard-Verbindung, wie beim vorigen Versuch beschrieben, hergestellt und in 10 ccm Benzol mit 1 g V, gelöst in 30 ccm Benzol, umgesetzt. Aufgearbeitet wird ebenfalls wie oben beschrieben. Aus dem sirupösen Rohprodukt wird das reine kristalline Material durch Extraktion mit Petroläther gewonnen.

Umkristallisiert aus Petroläther: 1,25 g (54% d. Th.). Schmp. 133°.

$C_{14}H_{17}O_2N$ (231,3)	Ber.	C 72,69	H 7,40	N 6,06
	Gef.	» 72,44	» 6,99	» 6,10

N-Allyl-3,4-di-allyliden-pyrrolizidin-bromid (XI)

2,5 g Magnesiumspäne werden mit wenig abs. Äther bedeckt und nach Zugabe von etwas Jod 4 g Allyl-bromid in 15 ccm abs. Äther zugegeben. Die Reaktion wird durch Kühlen gemäßigt. Weiterverarbeitet wird wie oben und die Umsetzung mit 1 g V in 30 ccm abs. Benzol vollzogen. Das Reaktionsprodukt wird bei der Aufarbeitung aus der benzolischen Phase gewonnen. Umkristallisiert aus wäßrigem Alkohol (verlustreich) werden 790 mg (36% d. Th.) erhalten. Schmp. 131°.

$C_{16}H_{23}NBr$ (308,3)	Ber.	C 62,33	H 7,19	N 4,59	Br 25,95
	Gef.	» 62,34	» 7,25	» 4,80	» 26,17

3,4-Dioxy-3,4-di-(phenyl-äthinyl)-pyrrolizidin (XII)

Die aus 2,5 g Äthylbromid in üblicher Weise erhaltene Grignard-Verbindung wird mit 1,8 g Phenyl-acetylen umgesetzt. Nach Entfernung des Äthers wird, wie oben beschrieben, mit 1 g V zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsprodukt kristallisiert gewöhnlich schon aus der benzolischen Phase nach der Behandlung mit wäßriger Salzsäure aus. Umkristallisiert aus Aceton 2,07 g (84% d. Th.). Schmp. 172,5°.

$C_{23}H_{21}O_2N$ (343,4)	Ber.	C 80,44	H 6,16	N 4,07
	Gef.	» 79,90	» 5,96	» 4,11

2-Methyl-hexen-5-ol-2

6 g 4-Brom-buten-1[19]), in 90 ccm abs. Äther gelöst, werden zu einem großen Überschuß an Magnesiumspänen (15 g) getropft. Die spontan verlaufende Reaktion wird

[19]) A. Juvala, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1991 (1930).

sodann durch kurzes Erhitzen beendet. Die Lösung wird mit 2 g Aceton in abs. Äther versetzt. Nach der Aufarbeitung und Reinigung erhält man das bekannte 2-Methyl-hexen-4-ol-2 vom Sdp. 142°, was für die Struktur und Umsetzung der Grignard-Verbindung beweisend ist.

3,4-Dioxy-3,4-di-(n-buten-3'-yl)-pyrrolizidin (XIII)

Aus 4 g 4-Brom-buten-1 wird die Grignard-Verbindung hergestellt und in benzolischer Lösung mit 1 g V umgesetzt. Das Reaktionsprodukt (nach der Reinigung 1,1 g = 60% d. Th.) ist ein farbloser Sirup.

$C_{15}H_{25}O_2N$ (251,4)	Ber.	C 71,67	H 10,02	N 5,57
	Gef.	» 71,21	» 10,12	» 5,41

Pyrrolizidin (II)

In einer gegen Feuchtigkeit gesicherten Schliffapparatur (100-ccm-Kolben und Soxhlet-Extraktionsaufsatz) werden in die Extraktionshülse 1 g V fein gepulvert gebracht und im Kolben 700 mg $LiAlH_4$ mit 70 ccm abs. Äther überschichtet und zum Sieden erhitzt. Der Äther löst langsam das Diketo-pyrrolizidin. Nach 2 Stunden ist alles gelöst und die Reduktion beendet. Die ätherische Lösung wird vorsichtig mit Wasser versetzt, das ausfallende Aluminiumhydroxyd abgesaugt und mehrfach mit Äther ausgezogen. Ebenso wird die wäßrige Phase mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Man vereinigt alle ätherischen Lösungen und trocknet mit Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man das Pyrrolizidin (II) als piperidinartig riechende Flüssigkeit. Durch Destillation gereinigt (Sdp. 146°) werden 584 mg (73% d. Th.) erhalten.

Zur weiteren Identifizierung wurde in methanolischer Lösung das Pikrat vom Schmp. 239—242° (Zers.) hergestellt.

$C_7H_{13}N \cdot C_6H_2(OH)(NO_2)_3$ (340,3)	Ber.	C 45,60	H 4,57	N 16,76
	Gef.	» 45,86	» 4,74	» 16,46

3,4-Dioxy-3,4-dimethyl-pyrrolizidin (XIV)

Zu einer aus 2,6 g Methyljodid in der oben beschriebenen Weise hergestellten Grignard-Lösung wird 1 g V wie üblich gegeben (in Benzol). Da das Reaktionsprodukt in Wasser wesentlich leichter als in Benzol löslich ist, wird demgemäß bei der Aufarbeitung verfahren (s. oben). Das Rohprodukt wird im Hochvakuum im Schwertkolben destilliert (Bad etwa 230°) und das kristalline Destillat aus Butanol umkristallisiert. Ausbeute 700 mg (57% d. Th.). Schmp. 94°.

$C_9H_{17}O_2N$ (171,2)	Ber.	C 63,12	H 10,00	N 8,18
	Gef.	» 63,05	» 10,35	» 7,81

3,4-Dioxy-3,4-diäthyl-pyrrolizidin (XV)

Dieser Stoff wird analog dem Dimethyl-derivat aus 2 g Äthylbromid und 1 g V dargestellt. Da XV im Gegensatz zu XIV in Benzol leichter als in Wasser löslich ist, wird bei der Aufarbeitung demgemäß verfahren. Gereinigt durch Hochvakuumdestillation und Umkristallisation aus Butanol.

Ausbeute 880 mg (62% d. Th.). Schmp. 124°.

$C_{11}H_{21}O_2N$ (199,3)	Ber.	C 66,29	H 10,62	N 7,02
	Gef.	» 66,68	» 7,76	» 7,10

Mono-lacton der 3,4-Dioxy-pyrrolizidin-3,4-di-3'-propionsäure (XVI)

1 g 3,4-Dioxy-3,4-di-n-buten-(3')-yl-pyrrolizidin (XIII) wird in 30 ccm CCl_4 gelöst und 1 Stunde unter Eiskühlung etwa 3-proc. Ozon durchgeleitet. Das Ozonid fällt als zähes Öl aus. Der Tetrachlorkohlenstoff wird abgegossen, das Ozonid mit 3-proc. Wasserstoffperoxydlösung versetzt und schwach alkalisch gemacht. Nach kurzem Erwärmen geht alles in Lösung. Nun wird das überschüssige Alkali mit CO_2 neutralisiert, die Lösung eingeengt und mit Salzsäure auf p_H 2—3 gebracht. Das ausfallende Öl wird in Chloroform aufgenommen und aufgearbeitet wie üblich. Gereinigt wird in methanolischer Lösung mit Aktivkohle. Ausbeute 780 mg (73% d. Th.).

$C_{13}H_{19}O_5N$ (269,4)	Ber.	C 57,95	H 7,07	N 5,21	CO_2H 16,8
	Gef.	» 57,65	» 7,32	» 5,07	» 16,0

Methylester. 500 mg Lactonsäure werden mit 10 ccm 1,5-proc. methanolischer Salzsäure $^1/_2$ Stunde am Rückfluß gekocht. Sodann wird i. V. abgedampft, der Rückstand in Chloroform aufgelöst, die Lösung mit Natrium-bicarbonatlösung und mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Chloroforms zurückbleibende Sirup wird in Methanol mit Aktivkohle gereinigt und wie üblich getrocknet.

$C_{14}H_{21}O_5N$ (283,4) Ber. OCH_3 10,9 Gef. 10,6

Mit Diazomethan wird das gleiche Produkt erhalten.

3,4-Dioxy-pyrrolizidin-3,4-dicarbonsäure (XVII)

2 g 3,4-Dioxy-3,4-di-(phenyl-äthinyl)-pyrrolizidin (XII) werden in 60 ccm trocknem Chloroform gelöst und 1 Stunde unter Eiskühlung mit 3-proc. Ozon behandelt. Nach dem Abdampfen des Chloroforms i. V. wird der zurückbleibende Sirup auf dem Dampfbade mit 3-proc. H_2O_2 behandelt und dabei in dem Maße, wie sich die Säure bildet, mit 2n-NaOH alkalisch gemacht. Die Lösung wird filtriert und die Säuren in einer mit Kationenaustauscher (Permutit RS) gefüllten Säule in Freiheit gesetzt. Die in Wasser schwerlösliche Benzoesäure bleibt im wesentlichen in der Säule; soweit sie in die Lösung übergeht, wird sie durch Ausschütteln mit Äther entfernt. Da die Lösung geringe Mengen Chlor-ionen aus der Oxydation des Chloroforms enthält, müssen diese in üblicher Weise mit Silbercarbonat, und anschließend Silber-ionen mit H_2S entfernt werden. Die Dicarbonsäure XVII wird in einer Ausbeute von 520 mg erhalten und kristallisierte bisher nicht.

$C_9H_{13}O_6N$ (231,2)	Ber.	C 46,75	H 5,66	N 6,06	COOH 38,9
	Gef.	» 46,20	» 5,11	» 5,88	» 39,9

3,4-Dioxy-pyrrolizidin-3,4-dicarbonsäure-anhydrid (XIX)

500 mg Dicarbonsäure (XVIII) werden mit 3 ccm reinem Acetanhydrid 15 Min. bis kurz unter den Siedepunkt des letzteren erhitzt. Dann wird i. V. abgedampft und mehrmals zur Entfernung des Acetanhydrids in Benzol aufgenommen und dieses abgedampft. Der Rohsirup wird durch Behandeln seiner methanolischen Lösung mit Aktivkohle entfärbt.

Farbloser neutraler Sirup, Ausbeute 260 mg (56% d. Th.).

$C_9H_{11}O_5N$ (213,2)	Ber.	C 50,70	H 5,16	N 6,57
	Gef.	» 51,15	» 4,96	» 6,18

3,4-Dioxy-pyrrolizidin-3,4-dicarbonsäure-diamid

Auf 200 mg des Anhydrids (XIX) werden im Bombenrohr 6—7 ccm trocknes Ammoniak kondensiert, und das zugeschmolzene Rohr wird 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Sodann wird das Ammoniak abdestilliert, der kristalline Rückstand mit Methanol herausgespült und auf der Nutsche mit Äther gut gewaschen.

$C_9H_{15}O_4N_3$ (229,2) Ber. N 18,34 Gef. N 18,76

3,4-Dithio-pyrrolizidin (Pyrrolizidin-3,4-dithion) (X)

Zu einer Lösung von 1 g V in 40 ccm Xylol werden 2 g Diphosphorpentasulfid gegeben und das Gemisch 40 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird von einigen Flocken abfiltriert und i. V. auf 3—4 ccm eingeengt. Beim Stehen im Kühlschrank scheiden sich Kristalle ab, die aus Alkohol umkristallisiert werden. Ausbeute 785 mg (64% d. Th.), blaugrüne Kristalle; Schmp. 167° (Zers.).

$C_7H_9S_2N$ (171,3)	Ber. C 49,12	H 5,26	N 8,18	S 38,49
	Gef. » 49,53	» 5,28	» 8,30	» 38,44

N-Phenyl-2-oxy-5-oxo-pyrrolidin-2-essigsäure-äthylester (XXII)

Analog der Darstellung von (VI) werden 2 g N-Phenyl-succinimid und 4 g Bromessigester in Benzol nach Reformatski umgesetzt. Beim Aufarbeiten findet sich das Reaktionsprodukt in der benzolischen Phase. Das Rohprodukt wird aus Alkohol/Äther umkristallisiert.

Ausbeute 1,05 g (35% d. Th.). Schmp. 68°.

$C_{14}H_{17}O_4N$ (263,3)	Ber. C 63,98	H 6,44	N 5,32	OC_2H_5 17,09
	Gef. » 64,08	» 6,63	» 5,12	» 17,25

N-Phenyl-5-keto-2-pyrrolidyliden-essigsäure-äthylester (XXIII)

Werden die nicht kristallinen Anteile aus dem vorigen Ansatz im Hochvakuum (1 mm) destilliert, so geht bei etwa 80° γ-Brom-acet-essigester über und bei 185—195° die Verbindung XXIII, die bald kristallin erstarrt. Umkristallisiert aus Petroläther 1,3 g (43% d. Th.).

$C_{14}H_{15}O_3N$ (245,3)	Ber. C 68,55	H 6,13	N 5,72
	Gef. » 68,65	» 6,26	» 5,85

XXIII kann ohne Schwierigkeiten aus reinem XXII durch Wasserabspaltung bei der Destillation im Hochvakuum erhalten werden (Ausbeute 65% d. Th.).

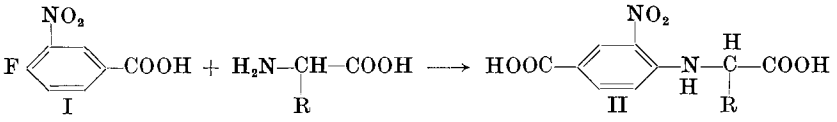
Umsetzung von aromatischen Fluorverbindungen mit Aminoverbindungen (II) und ein neuer Weg zur Synthese von Kohlehydrat-aminosäure-verbindungen

Von *Fritz Micheel, Kurt Weichbrodt* und *Johannes Plenikowski*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster/Westf.)

(Eingelaufen am 2. Mai 1953)

In der ersten kurzen Mitteilung[1]) wurden die Kondensationsprodukte verschiedener Aminosäuren beschrieben, die mit 4-Fluor-3-nitro-benzoesäure-1 (I) bzw. ihrem Äthylester unter Abspaltung von Fluorwasserstoff erhalten werden. Da ähnliche Reaktionen von verschiedenen Seiten bearbeitet werden[2]), geben wir im folgenden die Darstellung der in der ersten Mitteilung nur mit ihren Daten beschriebenen Stoffe und eine Reihe weiterer Synthesen bekannt.



Nach dem obigen Reaktionsschema wurde eine Reihe von Aminosäuren zur Umsetzung gebracht, worüber der Versuchsteil unterrichtet.

Überraschend ist, daß das α,ε-Bis-Derivat des Lysins mit 50-proc. Essigsäure in der Hitze einen aromatischen Rest unter Bildung eines Mono-Derivates abspaltet, das positive Ninhydrinreaktion gibt. Dieser Stoff bedarf weiterer Untersuchung.

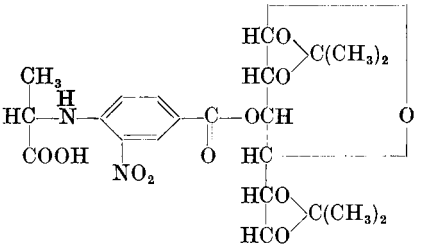
Mit d-Glucosamin wird das N-(2-Nitro-4-carboxy-phenyl)-d-glucosamin gewonnen.

Folgende Glucose-Derivate wurden synthetisiert: Aus dem Silbersalz der 4-Fluor-3-nitro-benzoesäure und Aceto-bromglucose die β-1(4′-Fluor-3′-nitro-benzoyl)-2,3,4,6-tetracetyl-d-glucose. Versuche, diese mit Aminosäuren umzusetzen, führten zu keinem befriedigenden Ergebnis, weil die Estergruppe am C_1-Atom der Glucose dabei leicht verseift wird. Hingegen gelang es auf anderem Wege, Aminosäure-Derivate der Glucose nach diesem Verfahren zu gewinnen.

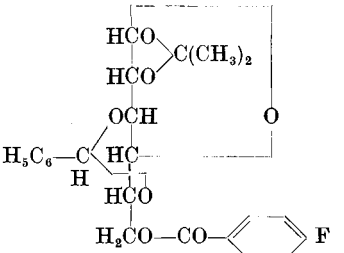
[1]) F. Micheel u. K. Weichbrodt, Angew. Chem. **64**, 397 (1952).

[2]) R. W. u. A. D. Holley, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1110 (1952); H. Zahn u. H. Zuber, Chem. Ber. **86**, 172 (1953).

Diaceton-d-glucose wird mit dem Chlorid der Fluor-nitro-benzoesäure zur 1,2-5,6-Di-isopropyliden-3-(4′-fluor-3′-nitro-benzoyl)-d-glucose umgesetzt und letztere mit d,l-Alanin kondensiert. Man erhält so das Natriumsalz der Estersäure III.



III

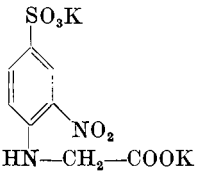


IV

Aus der 1,2-Isopropyliden-3,5-benzyliden-d-glucose wird in ähnlicher Reaktion die 1,2-Isopropyliden-3,5-benzyliden-6-(4′-fluor-3′-nitro-benzoyl)-d-glucose (IV) gewonnen, die für weitere Umsetzungen bestimmt ist.

Um auch die auf das Fluor-atom aktivierende Wirkung anderer negativer Substituenten des Benzolringes zu ermitteln, haben wir zunächst die o-Fluor-phthalsäure und ihren Diäthylester in ihrem Verhalten gegen Glykokoll geprüft. Beide reagieren unter den bisher untersuchten Bedingungen nicht.

Anders wirkten Sulfonsäure-gruppen. Zu diesem Zwecke wurden die p-Fluor-benzol-sulfonsäure, die bisher nur in Derivaten bekannt war, die 4-Fluor-1,3-benzol-disulfonsäure und die 4-Fluor-3-nitro-benzol-1-sulfonsäure, von der bisher nur das Kaliumsalz und das Chlorid beschrieben wurden, dargestellt. Aus der 4-Fluor-3-nitro-benzol-1-sulfonsäure wurde mit Anilin die bekannte 3-Nitro-diphenylamin-4-sulfonsäure und mit Glykokoll die 3-Nitro-4-N-glycyl-benzol-1-sulfonsäure als Di-kaliumsalz gewonnen (V).



V

Die synthetisierten Stoffe sind gewöhnlich gelb gefärbt, die Ester der Diaceton-glucose und der Isopropyliden-benzal-glucose farblos. Überraschend ist, daß die 2-Nitro-diphenylamin-4-carbonsäure und

dasNatriumsalz der1,2-5,6-Di-isopropyliden-3-(3'-nitro-4'-N-alanyl)-benzoyl-glucose intensiv rot gefärbt sind; letzteres ist um so bemerkenswerter, als das N-(Nitro-carbäthoxy-phenyl)-alanin gelb und das 4-Fluor-3-nitro-benzoat der Diacetonglucose farblos ist. Die Farbvertiefung hängt offenbar auch mit der Salzbildung zusammen. Die feste Substanz und deren benzolische Lösung sind rot, die Lösungen in Wasser und Methanol gelb.

Weitere Synthesen befinden sich in Arbeit.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

N-(2-Nitro-4-carbäthoxyphenyl)-d,l-alanin

178 mg (2 mMol) d,l-Alanin und 400 mg $NaHCO_3$ in 5 ccm Wasser werden mit einer Lösung von 640 mg 4-Fluor-3-nitro-benzoesäure-äthylester (3 mMol) in 15 ccm Äthanol versetzt und 3 Stunden bei 35—40° gehalten. Nach beendeter Reaktion wird der Alkohol abdestilliert, Wasser zugegeben und vom überschüssigen Ester abfiltriert. Beim Ansäuern fällt ein gelbrotes Öl aus, das im Eisschrank durchkristallisierte. Aus heißem Wasser umkristallisiert gelbe Kristalle. Schmp. 152°. Ausbeute 546 mg = 96,5% d. Th.

$C_{12}H_{14}O_6N_2$ (282,25)	Ber.	C 51,06	H 4,96	N 9,93
	Gef.	» 51,05	» 5,07	» 10,16

Bi-α,ε-(N-2-nitro-4-carboxyphenyl)-d,l-lysin

Eine Lösung von 220 mg freiem Lysin (1,5 mMol) in 5 ccm Wasser wird mit einer Lösung von 961 mg 4-Fluor-3-nitro-benzoesäureester (4,5 mMol) in 20 ccm Äthanol 6 Stunden auf 40° erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion reagiert die Lösung neutral. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit abs. Benzol digeriert, um den Überschuß an Ester zu entfernen. Aus wenig Alkohol umkristallisiert gelbe Kristalle. Schmp. 142°. Ausbeute 228 mg = 31,9 % d. Th.

$C_{20}H_{20}O_{10}N_4$ (476,39)	Ber.	C 50,41	H 4,22	N 11,78
	Gef.	» 50,81	» 4,89	» 11,89

ε-(N-2-nitro-4-carboxy-phenyl)-d,l-lysin (?)

Bei Behandlung des vorigen Stoffes mit halbkonz. Essigsäure bei etwa 80° wird die α-ständige Nitro-carboxy-phenyl-gruppe abgespalten. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibende Material wird mehrmals mit Pyridin extrahiert; das Mono-substitutionsprodukt ist darin unlöslich. Es gibt positive Ninhydrinreaktion. Gelbe Kristalle. Schmp. 240° (Zers.).

$C_{13}H_{17}O_6N_3$ (311,29)	Ber.	C 50,30	H 5,48	N 13,50
	Gef.	» 50,30	» 6,40	» 13,62

Bis-(N,N'-2-nitro-4-carbäthoxy-phenyl)-l-histidin

174 mg l-Histidin-hydrochlorid werden mit 640 mg 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure-äthylester in 20 ccm Wasser-Methanol 1:3 bei p_H 8,0—8,5 und 40° umgesetzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird mit $NaHCO_3$-Lösung behandelt und vom Unlöslichen abfiltriert. Das Umsetzungsprodukt wird mit Salzsäure gefällt und aus Essigester umkristallisiert. Gelbe Kristalle. Schmp. 120—122°. Ausbeute 238 mg = 43,9% d. Th.

$C_{24}H_{23}O_{10}N_5$ (541,42)	Ber.	C 53,24	H 4,25	N 12,95
	Gef.	» 52,37	» 4,26	» 13,62

N-(2-Nitro-4-carbäthoxy-phenyl-)l-tyrosin

218 mg l-Tyrosin-hydrochlorid werden mit 640 mg 4-Fluor-3-nitrobenzoesäureester wie oben umgesetzt. Ein kleiner Teil des Tyrosins bleibt ungelöst. Nach beendeter Reaktion wird abfiltriert, eingedampft und in Wasser gelöst; mit Salzsäure fällt ein Sirup aus, der nach dem Trocknen fest wird. Aus Eisessig umkristallisiert: Schmp. 75°.

$C_{18}H_{18}O_7N_2$ (374,34)	Ber.	C 56,83	H 4,86	N 7,49
	Gef.	» 57,11	» 4,17	» 7,46

Diphenylamin-2-nitro-4,4'-dicarbonsäure

278 mg 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure und 412 mg p-Aminobenzoesäure werden in Methanol-Wasser wie oben bei p_H 8,0—8,5 3 Stunden auf 80° erwärmt. Nach Abdestillieren des Alkohols wird mit Salzsäure gefällt, der Überschuß an p-Aminobenzoesäure mit heißem Wasser herausgelöst und der Rückstand zuerst aus Eisessig, dann aus Äthanol umkristallisiert. Zur Analyse wird i. V. bei 240—260° sublimiert. Gelbe Kristalle. Schmp. 337—340° (Zers.). Ausbeute 82 mg = 18,1% d. Th.

$C_{14}H_{10}O_6N_2$ (302,24)	Ber.	C 55,5	H 3,30	N 9,27
	Gef.	» 57,14	» 3,22	» 9,53

Diphenylamin-2-nitro-3'-oxy-4,4'-dicarbonsäure

278 mg Fluornitrobenzoesäure und 458 mg p-Amino-salicylsäure werden in Methanol-Wasser wie oben bei p_H 8,0—8,5 5 Stunden auf 90° erwärmt. Nach der Ausfällung mit Säure wird der Überschuß an p-Amino-salicylsäure mit heißem Wasser herausgelöst, und der Rückstand mehrmals aus Eisessig umkristallisiert. Gelbbraune Kristalle vom Schmp. 280—283° (Zers.). Ausbeute 47 mg = 10% d. Th.

$C_{14}H_{10}O_7N_2$ (318,24)	Ber.	C 52,83	H 3,14	N 8,80
	Gef.	» 52,23	» 3,75	» 8,11

2-Nitro-diphenylamin-4-carbonsäure

Darstellung aus 1 g Anilin und 250 mg 4-Fluor-3-nitro-benzoesäure in Methanol-Wasser bei 80°. Granatrote Nadeln. Schmp. 262°. Das Produkt erwies sich als identisch mit dem nach M. Schöpff, Berichte dtsch. chem. Ges. *22*, 3282 (1889) aus Anilin und 4-Brom-3-nitro-benzoesäure bei 180° dargestellten. Ausbeute 186 mg = 53,4% d. Th.

$C_{13}H_{10}O_4N_2$ (258,23)	Ber.	C 60,46	H 3,87	N 10,87
	Gef.	» 60,10	» 4,24	» 11,03

2-Nitro-2'-methyl-diphenylamin-4-carbonsäure

Darstellung aus 500 mg o-Toluidin und 370 mg 4-Fluor-3-nitro-benzoesäure in Methanol-Wasser bei 60—70° wie oben. Zu Büscheln vereinigte gelbe Nadeln, die sich bei 180—190° in eine andere Kristallform umwandeln und bei 222° schmelzen. Ausbeute 256 mg = 47,1% d. Th.

$C_{14}H_{12}O_4N_2$ (272,25)	Ber.	C 61,76	H 4,41	N 10,29
	Gef.	» 61,47	» 4,88	» 10,45

Das Produkt ist identisch mit den nach E. Heidensleben, Berichte dtsch. chem. Ges. *23*, 3451 (1890) aus o-Toluidin und Bromnitrobenzoesäure in siedendem Glycerin, Schmp. 210—211°, und F. Ullmann, Liebigs Ann. Chem. *332*, 84 (1904) aus o-Toluidin und Chlornitrobenzoesäure in der Schmelze mit Natriumacetat, Schmp. 212° dargestellten Produkten.

N-(2-Nitro-4-carboxyphenyl)-glykokoll

370 mg 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure und 300 mg Glykokoll werden bei p_H 8,0 bis 8,5 in wäßrig-methanolischer Lösung wie oben 5 Stunden auf 50° erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsprodukt mit verd. Salzsäure ausgefällt. Die zitronengelben Kristalle werden aus Äthanol, dann aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 253—255° (Zers.). Ausbeute 214 mg = 44,5% d. Th.

$C_9H_8O_6N_2$ (240,17)	Ber.	C 45,00	H 3,33	N 11,68
	Gef.	» 43,81	» 3,58	» 11,69

N-(2-Nitro-4-carbäthoxyphenyl)-glykokoll

Dargestellt aus 426 mg Fluornitro-benzoesäureäthylester und 225 mg Glykokoll wie voriger Stoff. Gelbe Kristalle vom Schmp. 180°. Ausbeute 450 mg = 83,9% d. Th.

$C_{11}H_{12}O_6N_2$ (268,22)	Ber.	C 49,21	H 4,47	N 10,44
	Gef.	» 48,70	» 4,14	» 10,75

Dichlorid des N-(2-Nitro-4-carboxy-phenyl)-glykokolls

450 mg N-(2-Nitro-4-carboxyphenyl)-glykokoll werden mit einem Überschuß von Thionylchlorid 4 Stunden unter Rückfluß gekocht und über Nacht stehengelassen. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids hinterbleibt ein Sirup, der im Exsikkator durchkristallisierte. Nach Umkristallisation aus Benzol-Petroläther werden gelbe, lauchartig riechende Nadeln erhalten. Schmp. 132°. Ausbeute 420 mg = 80,9% d. Th.

$C_9H_6O_4N_2Cl_2$ (277,07)	Ber.	C 39,13	H 2,17	N 10,14
	Gef.	» 38,51	» 2,48	» 10,55

N-(2-Nitro-4-carboxy-phenyl)-d-glucosamin

370 mg Fluornitrobenzoesäure und 640 mg d-Glucosaminhydrochlorid werden wie oben bei Gegenwart von Bicarbonat bei 40° umgesetzt. Nach beendeter Reaktion fällt bei Zugabe von verd. Salzsäure ein gelber Niederschlag aus, der nach mehrfachem Umkristallisieren aus heißem Wasser ein schwach gelbes Kristallisat ergibt. Schmp. 133°. Ausbeute 86 mg = 12,5% d. Th.

$[\alpha]_D = +5°$ (Methanol, c = 1).

$C_{13}H_{16}O_9N_2$ (344,28)	Ber.	C 45,34	H 4,65	N 8,13
	Gef.	» 44,62	» 2,35	» 7,81

Silbersalz der 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure

Das in der Literatur als unbeständig bezeichnete Ag-Salz läßt sich durch Schütteln einer alkoholischen Lösung von 1 g Fluornitrobenzoesäure mit frisch bereitetem Silbercarbonat unter Lichtausschluß gut darstellen. Die Lösung wird abgesaugt und das Silbersalz durch Extraktion mit heißem Acetonitril von anorganischen Silbersalzen abgetrennt. Aus der Lösung kristallisierte in der Kälte das Salz, das aus Acetonitril umkristallisiert wird. Weiße, durchsichtige Säulen, die in der Wärme schnell trübe werden, sich ab 170° langsam gelb, dann braun färben. Ausbeute 600 mg = 38,2% d. Th.

$C_7H_3O_4NFAg$ (291,98)	Ber.	C 28,76	H 1,03	N 4,79	Ag 36,98
	Gef.	» 28,45	» 1,42	» 5,02	» 36,58

β-1-(4'-Fluor-3'-nitro-benzoyl)-2,3,4,6-tetracetyl-d-glucose

411 mg Acetobromglucose werden mit 400 mg des Silbersalzes der 4-Fluor-3-nitro-benzoesäure in Acetonitril 10 Stunden gekocht. Anschließend wird vom Silberbromid abgesaugt, mit Kohle geklärt und i. V. eingedampft. Der Rückstand wird mit heißem, abs. Äther extrahiert. Aus der Lösung scheiden sich beim

Erkalten weiße Kristalle ab, die mehrmals aus abs. Äther umkristallisiert werden. Schmp. 121°. Ausbeute 217 mg = 42,1% d. Th.

$[\alpha]_D = -25{,}0°$ ($CHCl_3$, c = 1).

$C_{21}H_{22}O_{13}NF$ (515,40)	Ber.	C 48,93	H 4,27	N 2,72
	Gef.	» 48,50	» 4,12	» 3,06

1,2-5,6-Di-isopropyliden-3-(4'-fluor-3'-nitro-benzoyl)-d-glucose

2,6 g Diacetonglucose und 2,4 g 4-Fluor-3-nitrobenzoylchlorid werden in Chloroform gelöst und unter Kühlung 1,5 ccm Pyridin zugegeben. Nach Abklingen der Reaktion wird 8 Stunden auf 45° erwärmt. Die Chloroformlösung wird sodann je 2-mal mit verd. Schwefelsäure und mit Wasser gewaschen. Die Trennung der Phasen wird zweckmäßig in der Zentrifuge vorgenommen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des $CHCl_3$ hinterbleibt ein Sirup, der in Isopropanol in der Wärme gelöst, beim Abkühlen zur Kristallisation gebracht wird. Farblose Nadeln, Schmp. 82°. Ausbeute 2,6 g = 51,6% d. Th.

$[\alpha]_D = -49°$ ($CHCl_3$, c = 1).

$C_{19}H_{22}O_9NF$ (427,38)	Ber.	C 53,52	H 4,93	N 3,28
	Gef.	» 53,34	» 4,90	» 3,15

1,2-5,6-Di-isopropyliden-3-(3'-nitro-4'-N-alanyl)-benzoyl-d-glucose (III)

2,3 g 3-(Fluor-nitrobenzoyl)-diacetonglucose werden in Methanol gelöst, und eine Lösung von 500 mg Alanin und 500 mg Natriumbicarbonat in Wasser zugegeben. Die Lösung färbt sich schnell orangerot und wird 8 Stunden auf 40° erwärmt. Nach dem Eindampfen i. V. bleibt ein roter Rückstand, der durch Aufnehmen in abs. Methanol von Alanin (etwa 100 mg) befreit wird. Nach dem Abdestillieren des Methanols wird in heißem abs. Benzol gelöst und heiß filtriert. Beim Abkühlen scheidet sich ein Sirup ab, der beim Trocknen fest wird.

$[\alpha]_D = -44°$ (Methanol, c = 1).

$C_{22}H_{27}O_{11}N_2Na$ (518,45)	Ber.	C 50,97	H 5,21	N 5,41
	Ber.	» 51,11	» 5,29	» 5,41

1,2-Isopropyliden-3,5-benzyliden-6-(4'-fluor-3'-nitro-benzoyl-)d-glucose (IV)

600 mg 4-Fluor-3-nitrobenzoylchlorid und 800 mg 1,2-Isopropyliden-5,6-benzyliden-d-glucose werden in Chloroform gelöst und unter Kühlung 1 ccm Pyridin zugegeben; anschließend wird 8 Stunden auf 45° erwärmt. Die Chloroformlösung wird mit verd. H_2SO_4 und mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. V. eingedampft. Der farblose kristalline Rückstand wird aus i-Propanol umkristallisiert. Schmp. 162°. Ausbeute 320 mg = 22,7% d. Th.

$[\alpha]_D = +18°$ ($CHCl_3$, c = 1).

	Ber.	C 57,26	H 4,65	N 2,58
	Gef.	» 58,10	» 5,25	» 2,94

4-Fluor-benzol-sulfonsäure[3])

In 20 g rauch. Schwefelsäure (10% SO_3) werden unter kräftigem Rühren 4,8 g Fluorbenzol eingetragen. Nach Beendigung der Sulfurierung wird das Reaktionsgemisch in etwa 150 ccm Wasser gegossen und heiß mit etwa 55 g Bleicarbonat neutralisiert. Das ausgefallene Bleisulfat wird abgesaugt, und im Filtrat werden die Bleiionen mit Schwefelwasserstoff gefällt. Vom Bleisulfid wird abgesaugt und die Lösung i. V. zur Trockne gedampft. Die Säure wird aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 87°. Ausbeute 4—5 g.

[3]) Dieser und die folgenden Versuche wurden von Johannes Plenikowski (Dipl.-Arbeit Münster 1953) ausgeführt.

Zur Identifizierung wurde die bisher nur in ihren Salzen und als Amid beschriebene Säure[4]) mit Diphosphorpentachlorid in das bekannte Chlorid vom Schmp. 36° übergeführt.

4-Fluor-3-nitro-benzol-sulfonsäure

4,8 g Fluorbenzol werden in 20 g rauch. Schwefelsäure (10% SO_3) gelöst und 5 g Salpetersäure (d 1,5) tropfenweise zugegeben, wobei die Temperatur nicht über 100° steigen soll. Sodann werden weitere 30 g rauch. Schwefelsäure zugegeben und auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten werden vorsichtig 30 ccm Wasser zugegeben und das trübe Gemisch auf dem Wasserbade erhitzt. Es wird ein kräftiger Luftstrom durchgesaugt, bis die Lösung klar ist (1—2 Stunden). Beim längeren Stehen in der Kälte kristallisiert die 4-Fluor-3-nitro-benzol-sulfonsäure in feinen Nadeln aus. Sie wird durch eine Glasfritte abgesaugt und aus konz. Salzsäure umkristallisiert. Ausbeute 6 g. Zur Identifizierung wird die Säure über ihr Chlorid in ihr bekanntes Amid[5]) (Schmp. 206—207°) übergeführt.

Das Kaliumsalz[6]) der Säure setzt sich mit Anilin zum Kaliumsalz der Diphenyl-amin-2-nitro-4-sulfonsäure um[6]).

3-Nitro-4-N-glycido-benzol-1-sulfonsäure (V)

1,3 g 4-Fluor-3-nitro-benzol-1-sulfonsaures Kalium, 1,3 g Kaliumcarbonat und 0,8 g Glykokoll werden in 50 ccm Wasser auf 60° erwärmt. Es bildet sich eine tief orange-rot gefärbte Lösung. Beim Eindampfen hinterbleibt ein Kristallisat, aus dem das Di-Kaliumsalz der Säure durch Umkristallisieren aus Wasser erhalten wird.

$C_8H_6O_7N_2SK_2$ (352,40)	Ber.	C 27,1	H 1,7	N 7,9	S 9,0
	Gef.	» 27,0	» 2,0	» 8,1	» 8,8

(verbrannt unter Zusatz von Bichromat).

[4]) W. Lenz, Ber. dtsch. Chem. Ges. **11**, 1136 (1878); **12**, 581 (1879); M. A. F. Holleman, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **24**, 26 (1905).

[5]) P. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 3788, 3793 (1891).

[6]) M. A. F. Holleman, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **24**, 31 (1905); H. Zahn u. H. Zuber, Chem. Ber. **86**, 172 (1953).

(Abgeschlossen am 26. Juli 1953)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. – Copyright 1953 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. – Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers.